

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
Klinik Bakteriyoloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı

AKUT İNFEKSİYÖZ İSHALE
KLİNİK VE MİKROBİYOLOJİK YAKLAŞIM

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Osman ERTÖR

Ertör

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1993



Sevgili ağabeyime ve sevgili kardeşlerime,
Hocalarım Sayın Prof.Dr. Murat DİLMENER,
Sayın Prof.Dr.Semra ÇALANGU ve tez yöne-
ticim Sayın Doç.Dr.Halûk ERAKSOY'a, İn-
feksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nın
tüm çalışanlarına,

Tezin bilgisayar hesaplarını yapan Sayın
Uz.Dr.Adil AZEZLİ ile tezi daktilo eden
Sayın Ezel YEŞİLDAG'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
Kolera	19
İnfeksiyöz ishale neden olan diğer Vibrio türleri	40
Vibrio parahaemolyticus	40
Vibrio cholerae serogrup non-O1 ve V.mimicus	43
Campylobacter infeksiyonları	45
Helicobacter pylori	59
Salmonella infeksiyonları	61
Tifo	69
Şigelloz	77
Escherichia coli türlerinin neden olduğu ishaller	82
Yersinioz	88
Aeromonas hydrophila gastroenteriti	93
Plesiomonas shigelloides ishali	95
Clostridium difficile ishali ve pseudomembranöz kolit	96
Bakteriyel besin zehirlenmeleri	100
Amibiyaz	109
Giardiyaz	115
Balantidiyaz	118
İsosporiyaz	120
Kriptosporidoz	121
Rotavirus ishali	124
Adenovirus gastroenteriti	127
Fungal ishaller	129
MATERYAL VE METOD	130
Dışkı örneklerinin toplanması, makroskopik ve mikroskopik inceleme	133
Vibrio cholerae izolasyonu	139

Vibrio parahaemolyticus izolasyonu	143
Campylobacter cinsinden mikroorganizmaların izolasyonu	144
Salmonella cinsinden bakterilerin izolasyonu ..	152
Shigella cinsinden bakterilerin izolasyonu	167
İnfeksiyöz ishal etkeni E.coli türlerinin izolasyonu	170
Yersinia enterocolitica izolasyonu	173
Aeromonas hydrophila izolasyonu	176
Plesiomonas shigelloides izolasyonu	177
Clostridium difficile toksininin araştırılması	178
Besin zehirlenmesi etkeni Staphylococcus aureus izolasyonu	181
Besin zehirlenmesi etkeni Bacillus cereus izolasyonu	182
Besin zehirlenmesi etkeni Clostridium perfringens izolasyonu	183
Dışkıda protozoon kistleri ve helmint yumurtalarının araştırılması	184
Dışkıda Cryptosporidium kistlerinin araştırılması	185
Dışkıda Rotavirus antijeni araştırılması	186
Dışkıda Adenovirus antijeni araştırılması	188
Candida albicans izolasyonu	189
BULGULAR	190
TARTIŞMA	203
SONUÇ	214
ÖZET	217
KAYNAKLAR	218

GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde infeksiyöz ishaller önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.

Bakteriler, viruslar, protozoonlar ve bazı özel durumlarda mantarlar infeksiyöz ishale neden olurlar.

Çocukluk çağında daha fazla olmak üzere, bütün yaş gruplarında sık rastlanan hastalıklardan olan infeksiyöz ishallerin etyolojik tanısı, gelişmiş ülkelerin modern laboratuvarlarında bile %60-70 oranında konulabilmekte, geri kalan %30-40'luk bölüm ise belirsiz etyolojili olarak kalmaktadır (1).

Cesaret kırıcı gibi görünen düşük izolasyon oranlarına rağmen etyolojik tanıya yönelik araştırmalardan vazgeçmemek gerekir.

Çünkü etyolojik tanı;

- Değişik bölgelerimizde ve ülkemiz genelinde etken dağılımını göstererek, önemli epidemiyolojik bilgiler sağlar.
- Antimikrobik tedaviye rehberlik eder.
- Koruyucu hekimlik hizmetlerinin yönlendirilmesinde yardımcı olur.
- Fekal-oral bulaşma zincirinin kırılmasında öncelikleri

belirleyerek, sağlık personeline ve altyapı hizmetlerinden sorumlu kurumlara kaynak bilgi sağlar.

Ülkemizin önemli sağlık sorunları arasında yer almayaya devam eden infeksiyöz ishalde tanı oranı, elimizde yeterli istatistiksel veriler bulunmamakla birlikte tahmin edilenden oldukça düşük düzeydedir. İstanbul bölgesi için de geçerli olan bu durumun nedenlerini ana hatlarıyla şöylece sıralayabiliriz:

- Normal dışkının bir gramında sayıları milyarlarla ifade edilen anaerop ve aerop barsak flora bakterileri bulunur. Gastrointestinal kanal, floraya sahip vücut bölümleri içerisinde en çeşitli ve miktar olarak en çok mikroorganizmayı bünyesinde bulunduran bir ortamdır. Bunların arasından etken mikroorganizmayı izole etmek zordur ve ayrıntılı incelemeler gerektirir.
- Etken mikroorganizma dış ortama çıkınca kısa sürede canlılığını yitirebilmektedir. Buna dış ortam şartlarının elverişsizliğinin yanısıra, sayıca daha çok olan normal flora üyelerinin, gastrointestinal kanalı terkettikten sonra da metabolizmalarını sürdürebilmeleri neden olmaktadır. Örneğin: *Vibrio cholerae*, *Shigella* cinsinden bakteriler ve *Entamoeba histolytica* dış ortam şartlarına dayanıksızdır. Ayrıca dışkıda yoğun olarak bulunan floraya ait *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinin metabolizma faaliyetleri sırasında meydana gelen asit son ürünler ile yine flora üyelerinin salgıladığı bakteriyosinler, sayıca daha az olan infeksiyöz ishal etkenlerinin kısa sürede ölmesine neden olmaktadır (2).
- Klinik ile laboratuvar işbirliğinin çoğu zaman yeterince kurulamaması mikrobiyolojik tanıda başarı oranını düşürür.
- Dışkı materyalinin elde edilmesinde ve laboratuvara ulaştırılmasında meydana gelen aksaklıklar etyolojik tanıyı zorlaştırır.

- Geniş spektrumlu antibiyotik ve barsak antiseptiği türündeki ilaçların bilinçsiz kullanımı da tanıyı güçleştiren faktörlerden biridir.
- Yaklaşık 15 çeşit mikroorganizmayı araştırmaya yönelik tam bir mikrobiyolojik incelemenin maliyeti yüksektir. Üniversitelerimiz de dahil olmak üzere, ülkemizde pek çok mikrobiyoloji laboratuvarında rutin olarak sadece Salmonella ve Shigella cinsinden bakteriler ile ishal etkeni protozoonlar araştırılmaktadır.
- Klinik ve laboratuvar sağlık hizmeti veren personelin sayıca yetersiz olması ile mevcut personelin teknik yönden olumsuz şartlarda çalışması da etyolojik tanıyı olumsuz yönde etkilemektedir.

Anabilim Dalımızın 3 yaşını henüz doldurmuş, genç klinik mikrobiyoloji laboratuvarında, yukarıda bahsettiğimiz yararları sağlamayı umarak ve yine sıraladığımız olumsuz faktörleri mümkün olduğunca elimine ederek, bölgede görülen barsak infeksiyonlarında etyolojik etkenlerin dağılımını göstermeyi planladık.

Ancak, bu dönemde İstanbul'un Avrupa yakasında küçük çapta ve lokalize bir Vibrio cholerae biyotip eltor infeksiyonu epidemisi ortaya çıktığından, dikkat ve çabalarımız bu yönde yoğunluk kazandı.

Biz de çalışmamızı, V.cholerae infeksiyonu ağırlıklı olarak, fakat diğer etkenleri de kapsayacak şekilde sürdürmeyi uygun gördük.

GENEL BİLGİLER

Gastrointestinal kanal, dış ortamın vücut içindeki devamıdır. Ağız yoluyla alınan besin maddeleri ve sıvılar; mide, duodenum, jejunum, ileum ve kolonda çeşitli sindirim işlemlerine tabi tutulduktan sonra, bunlardan arta kalanlar, anüs yoluyla dışarı atılır.

Beslenme alışkanlığı ve gıdaların içeriğiyle de bağlantılı olarak normal bir erişkin, günde 1-2 kez defekasyon yoluyla toplam 100-300 gram dışkı çıkarır. Bu miktarın %70'ini su, kalan kısmını ise; posalı maddelerin oluşturduğu katı artıklar, sürekli yenilenen gastrointestinal kanal epitelinin lümene dökülen kısımları ve normal flora üyesi bakteriler meydana getirir.

Ağız yoluyla vücuda giren barsak infeksiyonu etkeni patojen mikroorganizmalar (Tablo 1) veya bu mikroorganizmaların vücut dışında önceden oluşmuş toksinleri, kendini; "dışkılama sayısının ve dışkı miktarının artışı", yani ishalle gösteren klinik tablolara neden olurlar.

İnfeksiyöz ishallerin seyrek görülen diğer nedenleri; flora üyesi bir bakterinin çeşitli sebeplerle aşırı çoğalarak patojenite kazanması (3,4) ya da kontamine aletlerle rektoskopik-kolonoskopik inceleme yapılmasıdır. Ayrıca homoseksüel ilişki ile de infeksiyöz ishal meydana gelebilmektedir (5).

Tablo 1. İnfeksiyöz ishal etkenleri

Bakteriyel ishaller

- **Vibrio** cinsinden bakteriler
 - V.cholerae (klasik)
 - V.cholerae biyotip eltor
 - V.parahaemolyticus
- **Campylobacter** cinsinden bakteriler
 - C.jejuni
- **Salmonella** cinsinden bakteriler
 - S.paratyphi A (A grubu)
 - S.paratyphi B (B grubu)
 - S.typhimurium (B grubu)
 - S.paratyphi C (C grubu)
 - S.typhi (D grubu)
 - Diğer salmonella türleri
- **Shigella** cinsinden bakteriler
 - S.dysenteriae
 - S.flexneri
 - S.boydii
 - S.sonnei
- **E.coli**
 - Enterotoksijenik E.coli (ETEC)
 - Enteroinvazif E.coli (EIEC)
 - Enterohemorajik E.coli (EHEC)
 - Enteropatojenik E.coli (EPEC)
 - Enteroaderan E.coli (EAEC)
- **Yersinia enterocolitica**

- **Clostridium difficile**
- **Aeromonas hydrophila**
- **Plesiomonas shigelloides**
- **Besin zehirlenmesi etkenleri**
 - Staphylococcus aureus
 - Bacillus cereus
 - Clostridium perfringens
 - Clostridium botulinum

Protozoonların neden olduğu ishaller

- **Entamoeba histolytica**
- **Giardia intestinalis**
- **Balantidium coli**
- **Isospora belli**
- **Sarcocystis türleri**
- **Cryptosporidium türleri**

Viral ishaller

- **Rotavirus**
- **Adenovirus**
- **Norwalk virusu**
- **Astrovirus**
- **Coronavirus**
- **Calicivirus**

Fungal ishaller (özel durumlarda)

- **Candida albicans**

● İnfeksiyöz İshalin Meydana Gelmesinde Konak-Mikroorganizma Etkileşimi:

Konak Faktörleri

Doğada yaygın olarak bulunan infeksiyöz ishal etkeni mikroorganizmaları alan herkeste hastalık meydana gelmez. Bunun nedeni konağın kendisine ait savunma mekanizmalarıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Konağa ait savunma faktörleri

- Konağın türü, cinsi, yaşı
- Eğitim düzeyi, sosyo-ekonomik durum, kişisel hijyen kurallarına uyma
- Mide-asid bariyeri
- Mide,barsak mukoza bütünlüğü
- Mukus bariyeri
- İntestinal motilite
- Normal barsak florası
- Spesifik bağışıklık
 - Fagositler sistemi
 - Hümmoral bağışıklık
 - Hücreler bağışıklık
- Nonspesifik koruyucu faktörler ve anne sütü

V.cholerae, S.typhi ve Shigella türleri sadece insanda hastalık yaparken, S.typhi dışındaki Salmonella türleri ve C.jejuni hem insan hem de hayvanlarda infeksiyon meydana getirir (6).

V.cholerae'nin insan barsak epiteline pozitif kemo-taksi özelliği vardır. Rotavirus ve EPEC türleri; erişkinden ziyade küçük çocuklarda infeksiyöz ishale yol açar (Tablo 3).

Tablo 3. İnfeksiyöz ishal etkenlerinin coğrafi bölgelere ve yaşa göre dağılımı

Tür	Coğrafi bölge	Yaş
V.cholerae 01 V.cholerae Non-01 V.parahaemolyticus	Asya, Hindistan, Afrika, Avrupa, Amerika Asya,Afrika, Avrupa, ABD, Meksika, Brezilya Tüm Dünya'da (özellikle kıyılarda)	Tüm yaş gruplarında
V.fluvialis	Asya, Hindistan, Orta Doğu, Afrika, İspanya, ABD	5 yaş ve ↓
C.jejuni	Tüm Dünya'da	Tüm yaş gruplarında
Salmonella spp. (S.typhi hariç)	Tüm Dünya'da	2 yaş ve ↓
S.typhi	Tüm Dünya'da	Tüm yaş gruplarında
Shigella spp.	Tüm Dünya'da (özellikle gelişmiş ülkelerde)	6 ay ve ↓
E.coli (ETEC)	Gelişmemiş ülkelerde epidemiler yapar; gelişmiş ülkelerde nadir	2 yaş ve ↓
E.coli (EIEC)	Avrupa	2 yaş ve ↓
E.coli (EPEC)	Tüm Dünya'da	2 yaş ve ↓
Y.enterocolitica	Avrupa, Japonya, ABD,Kanada, Güney Afrika	Tüm yaş gruplarında
A.hydrophila C.difficile	Tüm Dünya'da Tüm Dünya'da	5 yaş ve ↓
S.aureus	Özellikle gelişmiş ülkelerde besin zehirlenmesi şeklinde	Tüm yaş gruplarında
B.cereus C.perfringens	Tüm Dünya'da besin zehirlenmesi şeklinde	
Rotavirus	Tüm Dünya'da	2 yaş ve ↓
E.histolytica	Tüm Dünya'da	Tüm yaş gruplarında
G.intestinalis	Tüm Dünya'da	Çocukluk çağında

Hijyen kurallarının uygulanması ile temiz içme-kullanma suyu sağlanması, infeksiyöz ishalden korunmanın temelini oluşturur. Bulaşma büyük çoğunlukla fekal-oral yolla olur. İnfeksiyonun meydana gelmesi için az sayıda mikroorganizmanın yeterli olduğu giardiyaz ve şigelloz' da insandan insana direkt temas ile de hastalık ortaya çıkabilir (6).

Mide-asid bariyeri:

İnfeksiyöz ishal etkenlerinin büyük bir kısmı mide asidi ile karşılaştığında ölür. Bu bariyer; antasid kullanımı, H₂ reseptör blokeri kullanımı veya gastrektomi nedeniyle zayıfladığında; az sayıda patojen mikroorganizma ile de infeksiyon meydana gelebilmektedir. Hipoasidite durumunda 10.000 vibriyon ile tipik kolera semptomlarının gelişebildiği gösterilmiştir (7).

Helicobacter pylori de idyopatik gastrit ve hipoasiditeye neden olarak infeksiyöz ishal oluşumunda predispozan rol oynar (8).

İntestinal mukozadan salgılanan mukus ve bütünlük gösteren sağlam barsak mukozası, diğer önemli savunma faktörleridir. Barsak mukozasının sürekli yenilenmesi ve mukus salgısının devamlılığı ile, patojen mikroorganizmaların intestinal kolonizasyonu engellenir (9).

Barsak motilitesi:

Barsak motilitesi; sıvı absorpsiyonunu kolaylaştırır, normal bakteriyel floranın dengede tutulmasına yardımcı olur ve patojen mikroorganizmaların intestinal kanaldan uzaklaştırılmasında önemli rol oynar. İshalli hastada antimotiliter ilaçların kullanımı ile; infeksiyonun ağır seyrettiği, uzun sürdüğü, toksik megakolon, perforasyon, bakteriyemi ve uzun süreli taşıyıcılık gibi komplikasyonların geliştiği gösterilmiştir (10).

Gastrointestinal Kanalin Normal Bakteriyel Florası:

Tablo 1'de gösterilen infeksiyöz ishal etkenlerine karşı önemli bir savunma aracı olan barsak florası doğumdan sonraki ilk haftalarda oluşur ve normal şartlarda yaşam boyu sabit kalır. Bu doğal ve vücuda çok yararlı bakteri topluluğunu, ağızdan rektuma kadar önemli kalitatif ve kantitatif değişkenlikler gösteren, 400 kadar birbirinden farklı aerop ve anaerop bakteri türü meydana getirir. Normal dışkının bir gramında yaklaşık 400 milyar bakteri bulunur. Bu bakteriler ileoçekal valvül distalinde kalan bakterilerin temsilcileridir (11).

Tükürükte; streptokoklar, enterokoklar, Neisseria türleri, anaerop Veillonella ve Fusobacterium türleri, peptokoklar ve peptostreptokoklar, Bacteroides ve Bifidobacterium türleri, az sayıda ve geçici olarak laktobasiller, mantarlar, Enterobacteriaceae ailesi üyeleri, stafilokoklar ile izolasyonu güç olan Borrelia ve Treponema türleri bulunur. Bu mikroorganizmalar mideye geçtiklerinde mide asidi ile büyük ölçüde tahrip olurlar. Maya hücreleri ve laktobasiller ise asidden etkilenmezler.

Jejunum içeriğinin bir gramında 100.000 kadar Gram-pozitif aerop ve anaerop bakteri bulunur. Bunlar viridans grubu streptokoklar, enterokoklar, Fusobacterium türleri, mayalar ve laktobasillerdir.

İleum'da bu miktar, 1000 ile 1 milyar arasında değişir. Terminal ileum'da sık rastlanan mikroorganizmalar; Bacteroides, Bifidobacterium, Fusobacterium, Clostridium türleri, enterokoklar, laktobasiller, streptokoklar, S.aureus, Candida türleri ve Enterobacteriaceae ailesine ait üyelerdir.

Kalın barsakta bir gram dışkıdaki bakteri sayısı 1 trilyona kadar çıkar. Ayrıca tür sayısı da artar ve sporsuz anaerop bakterilerin miktarı aeroplardan 1000 kat daha fazladır (11).

Tablo 4. Normal insanda gastrointestinal kanal florası dağılımı

Anatomik bölge	Sık rastlanan türler	Seyrek rastlanan türler	Miktar (koloni/g) (cfu/g)
Ağız boşluğu	Streptokoklar (enterokoklar dahil) Neisseria türleri Bacteroides spp. Bifidobacterium spp. Peptostreptococcus spp. Fusobacterium spp.	Enterobacteriaceae spp. Staphylococcus spp. Lactobacillus spp. Mayalar	10 ² -10 ⁶ (tükürük)
Mide	Lactobacillus spp. Streptokoklar (enterokoklar dahil) Mayalar Peptostreptokoklar Fusobacterium spp. Bacteroides spp.	Bacteroides fragilis Clostridium spp. Enterobacteriaceae spp. Bifidobacterium spp. Eubacterium spp. Stafilokoklar	0-10 ³ (mide sıvısı)
İnce barsak: - Duodenum - Jejunum - İleum	Duodenum ve jejunumda flora bakterilerinin dağılımı mide ile aynıdır. Bacteroides spp. Bifidobacterium spp. Fusobacterium spp. Clostridium spp. Enterobacteriaceae ailesi üyeleri Enterokoklar Laktobasiller Streptokoklar Stafilokoklar Mayalar	Eubacterium spp.	0-10 ⁵ (duodenum ve jejunum içeriği) 10 ³ -10 ⁹
Kolon	Kolonda flora bakterilerinin dağılımı terminal ileum ile aynı; fakat, sayıca fazladır. Kolonda Eubacterium türlerinin de sayısı artar.		10 ⁸ -10 ¹²
Normal dışkı (1 gram) (İleoçekal valvülün distalinde kalan barsak bölümünü yansıtır)	Kolon florasını yansıtan normal dışkının 1 gramındaki bakteriler ve bunların sayıları: Bacteroides spp. Fusobacterium spp. Bifidobacterium spp. Eubacterium spp. Peptostreptokoklar E.coli Streptokoklar Lactobacillus spp. Enterobacteriaceae ailesi (Klebsiella, Enterobacter, Proteus ve Citrobacter cinsleri) Stafilokoklar Mayalar		10 ¹⁰ -10 ¹¹ 10 ¹⁰ -10 ¹¹ 10 ⁷ -10 ⁹ 10 ⁷ -10 ⁹ 10 ⁵ -10 ⁷ 10 ⁵ 'den ↓ (bazıları geçici)

Florada; Enterobacteriaceae ailesinden E.coli, Klebsiella ve Enterobacter türleri mutlaka, Proteus ve Providencia türleri ise şart olmamakla birlikte genellikle bulunur. Enterokoklar, laktobasiller, Clostridium türleri ve Pseudomonas türleri ise daha düşük oranlarda, flora üyeleri arasında yer alırlar.

Normal flora bakterileri; kitleleri, metabolizma ürünleri ve bakteriyosinleri ile patojen mikroorganizmaları inhibe ederler.

Konağın Bağışıklık Sistemi:

İntestinal bağışıklık sistemi; humoral ve hücre sel immünite ile fagositik aktivitenin bileşimidir. Bağışıklık olaylarının meydana geldiği lamina propria'da normal şartlarda bile çok sayıda nötrofil lökositler, makrofajlar, plazma hücreleri ve lenfositler bir denge içerisinde birarada bulunur. Kolera'da; lamina propria'da iltihabi infiltrasyon gözlenmezken, Shigella gibi invazif mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyöz ishallerde yoğun bir iltihabi reaksiyon meydana gelmektedir.

Aktif, humoral, intestinal bağışıklığı gösteren IgG ve IgM sınıfı antikorlar hasta serumunun inflamasyonlu mukozadan sızması yoluyla barsak lümenine geçerler. Lokal salgısal bağışıklığın en önemli komponenti olan sekretuar IgA ise lamina propria'daki plazma hücrelerinden salgılanır. Bu antikorların tümü kolera enteroksinini inhibe eder. Salgısal IgA lümen içi enzimatik proteoliz ve sülfidril redüksiyonuna dayanıklıdır. Anne sütü ile alınan IgA sınıfı antikorlar V.cholerae infeksiyonuna karşı pasif bağışıklık sağlar. İntestinal antikorların; endotoksin, ekzotoksin ve kapsül materyali gibi değişik bakteriyel antijenlere karşı; bakterisid, opsonik ve nötralizan etkileri vardır. Buna ilave olarak, sekretuar IgA; hema-glutinasyon, presipitasyon ve virüs nötralizasyonu gibi faydalı etkilere de sahiptir (12).

Hücresel immünitenin intrasellüler infeksiyona neden olan *S.typhi* ile konağın mücadelesinde önemli rolü vardır.

Anne sütü; içinde bulunan antikorların yanısıra laktoferrin, lizozim, fagositer hücreler ihtiva etmesi ve pH'ının düşük olması nedeniyle de koruyucu etkiye sahiptir (12).

Etken Mikroorganizmaya Ait Faktörler

Vücudun korunma mekanizmalarına karşın, mikroorganizmanın ishale yol açabilmesinde; etkenin cinsi, sayısı ve virulans karakterleri belirleyici rol oynar.

Çeşitli mikroorganizmaların mide asidini aşıp barsağa geçerek hastalık meydana getiren infeksiyöz dozları farklılıklar gösterir.

Tablo 5. İnfeksiyöz ishal etkenlerinin infeksiyöz dozları

<i>Vibrio cholerae</i>	$10^8 - 10^{11}$	Hipo-anasidite durumunda	$10^4 - 10^6$
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	$10^5 - 10^7$		
<i>Campylobacter jejuni</i>	$10^2 - 10^6$		
<i>Salmonella</i> türleri (<i>S.typhi</i> hariç)	$10^6 - 10^9$	Hipoasidite durumunda	10^3
<i>S.typhi</i>	10^4	Hipoasidite durumunda	10^3
<i>Shigella</i> türleri	$10^1 - 10^2$		
Enteroinvazif <i>E.coli</i> (EIEC) ..	$10^8 -$		
Enterotoksijenik <i>E.coli</i> (ETEC) ...	$10^8 - 10^{10}$		
Enteropatojenik <i>E.coli</i> (EPEC) ...	10^9		
<i>Yersinia enterocolitica</i>	10^9		
<i>Entamoeba histolytica</i>	$10^1 - 10^2$	Kist	
<i>Giardia intestinalis</i>	$10^1 - 10^2$	Kist	

V.cholerae; sadece enterotoksin oluşturarak ishale yol açarken, belirli *E.coli* türleri ve diğer bazı bakteriler; hem toksinleri hem de invazyon yetenekleriyle barsak infeksiyonuna neden olabilirler.

Toksin Oluşturma Özelliği:

Pek çok infeksiyöz ishal etkeni bakterinin gastrointestinal yapı ve fonksiyonu bozan çeşitli toksinleri vardır. Bu toksinler; başlıca enterotoksin, sitotoksin ve nörotoksin şeklindedir.

Tipik örneği kolera toksini olan enterotoksinler, intestinal mukozaya direkt etki ile barsak lümenine su ve elektrolit sekresyonunu artırırılar. İnfeksiyöz ishal etkeni bakterilerin enterotoksin oluşturma özelliği ya kromozomal ya da plazmid aracılığıylaadır. Enterotoksin üretimi ile ilgili plazmidler konjugasyon ve transdüksiyon yoluyla diğer bakterilere de aktarılabilir (13).

Barsak infeksiyonuna neden olan bazı E.coli türleri; hem ısıya dayanıksız (LT) hem de ısıya dayanıklı (ST) toksin salgılar. Shigella türleri; enterotoksinlerinin yanı sıra invazyon yetenekleriyle de geniş klinik spektrumlu, mikst tip infeksiyöz ishale yol açarlar. S.dysenteriae tip 1'in ise nöroenterotoksini vardır (14).

Enterohemorajik E.coli (EHEC), Vibrio parahaemolyticus, S.dysenteriae tip 1 ve C.difficile; sitotoksinleri ile barsak mukozasında harabiyet (sitoliz) yaparak dizanteriform ishale neden olur (15).

S.aureus ve B.cereus'un etken olduğu besin zehirlenmelerinde; ishale eşlik eden önemli bir semptom olan kusmanın nedeni, bu bakterilerin salgıladığı nörotoksinlerdir (16).

Mukozal Adezyon Yeteneği:

Bazı bakteriler barsak epitel hücrelerine sıkıca tutunarak çoğalır ve ardından ishale neden olurlar. Adezyon denilen bu özellik, aktarılabilen plazmidlerle ilişkilidir. Bakteriler mukozaya pilusları (fimbria) yardımıyla tutunurlar. Enteropatojenik E.coli (EPEC) ve Enteroaderan

E.coli (EAEC) türleri; barsak epitelinin fırçalı kenarlı yapısını bozarak, incebarsak tipi sulu ishale neden olur. EPEC türlerinde toksin oluşumu saptanamamıştır (17-19).

Mukozaya İnvazyon Yeteneği:

İnvazif özellikli infeksiyöz ishal etkenlerinin prototipi Shigella türleridir. İnvazif barsak patojenleri barsak epitel hücrelerini tahrip ederek lamina propria'da iltihabi infiltrasyona ve sonuç olarak da kanlı-mukuslu, dizanteriform ishale yol açarlar. Bakterinin invaziflik yeteneği "Sereny" testi ile araştırılır. Shigella ve bazı E.coli türlerinin (EIEC) invazivite özelliği, lipopolisakkarid yapısındaki somatik (O) antijeniyle ilgilidir. Bu özellik de, enterotoksin oluşumunda olduğu gibi plazmidlerle ilgilidir (20).

V.cholerae'ya ait özel virulans faktörleri; kolonizasyon, hareketlilik, kemotaksi ve müsinaz oluşumudur(21).

Rotavirus ve diğer infeksiyöz ishal etkeni viruslar; selektif olarak absorptif kapasiteli villus hücrelerini tahrip ederken, sekresyon fonksiyonu olan kript hücreleri sağlam kalmaktadır. Bu sırada epitelin fırçalı kenarındaki enzimatik aktivite de olumsuz yönde etkilenmektedir. EPEC infeksiyonları, Giardiya ve kriptosporidoz sırasında meydana gelen ishalin mekanizması da, benzer şekilde villus tipi hücrelerin selektif olarak tahrip edilmesiyle ilgilidir (22).

Tablo 6. İnfeksiyöz ishal etkeni mikroorganizmalara ait virulans faktörleri

Virulans faktörleri	Doğrulama testleri	Mikroorganizma türü
Kolonizasyon faktörleri (Pilus, fimbria)	- Yavru tavşan barsak lümenine sıvı ve elektrolit sekresyonu artışı - A grubu insan eritrositlerinde hemaglutinasyon - HeLa doku kültürü hücrelerinde aderans	E.coli (EPEC, EAEC)
İnvazyon yeteneği	Sereny testi (tavşan ve kobay gözünde keratokonjunktivit) HeLa hücrelerine invazyon Lamina propria'ya invazyon	Shigella türleri EIEC Yersinia enterocolitica Salmonella türleri Campylobacter jejuni
Enterotoksinler - Kolera toksini (LT) (ısıya dayanıksız toksin) - Kolera toksinine benzer ısıya dayanıksız toksin(LT) - Isıya dayanıklı toksin (ST) - Sitotoksin - Nörotoksin	Ligate edilmiş tavşan barsak urvesinde sıvı birikmesi Süt emen bebek fare deneyi Y ₁ Adrenal hücre, Çin Hamsteri ovaryum hücresi, Vero hücre kültüründe morfolojik değişiklik, ELISA testi. Süt emen bebek fare deneyi ELISA testi HeLa doku kültürü hücrelerine etki Deney hayvanına etki	V.cholerae E.coli (ETEC) Shigella türleri Salmonella türleri C.perfringens (tip A) B.cereus A.hydrophila E.coli (ETEC) Y.enterocolitica S.dysenteriae E.coli (EHEC) C.difficile C.perfringens (tip A) V.parahaemolyticus A.hydrophila S.aureus B.cereus (emetik toksin) C.botulinum
VW antijen kompleksi	Otoaglutinasyon Kalsiyuma bağımlı üreme	Y.enterocolitica

● **Gastrointestinal Kanalin eşitli Mikroorganizmalarla Fizyolojik ve Patolojik Bozukluğa Uğraması Sonucu Meydana Gelen İnfeksiyöz İshallerin Klinik Tanımı**

Ağız yoluyla günde ortalama 1.5 litre sıvı alınır. Toplamı 7 litreyi bulan tükürük, mide, safra ve pankreas salgılarının da katılmasıyla bu miktar 8.5 litreye ulaşır. Dışkı ile atılan sıvının sadece 150 ml olduğu düşünülürse, gastrointestinal kanalın absorpsiyon kapasitesinin ne denli fazla olduğu ortaya çıkar. Bu sıvının %90'dan fazlası incebarsaktan emilmektedir. Günde 50 litreye kadar çıkabilen bu iki yönlü sekresyon ve absorpsiyon mekanizmasında hafif bir değişiklik bile, kolonun absorptif kapasitesini aşacak ve ishale neden olacaktır.

Sindirim kanalında da böbrekte olduğu gibi fiziksel, hormonal ve ozmotik faktörler önemli rol oynar. İnfeksiyöz ishal; mikroorganizma-konak etkileşimi sonucu, gastrointestinal sistemdeki denge bozukluğunun klinik işaretidir. Bu tablonun ortaya çıkmasından başlıca iki mekanizma sorumludur:

1. Kolera'da olduğu gibi, enterotoksin etkisiyle incebarsakta sekresyon-absorpsiyon dengesinin bozulması sonucu; incebarsak tipi-sekretuar-noneksüdatif ishal meydana gelir. Dışkı bol sulu ve fazla miktardadır. Dışkılama sayısı nispeten azdır. Dışkıda kan, mukus ve cerahat yoktur. Hastanın ateşı normaldir. Dehidratasyon ve şoka yol açabilen bu tip ishale etken; başta V.cholerae olmak üzere toksinleriyle etkili olan bakteriler, Giardia intestinalis ve Cryptosporidium gibi protozoonlar ile barsak infeksiyonuna neden olan viruslardır (23).
2. Şigelloz'da olduğu gibi, invazif mikroorganizmaların barsak mukozasında akut iltihabi reaksiyona neden olması sonucu; kalınbarsak tipi-dizanteriform-eksüdatif

ishal meydana gelir. Dışkıdaki su miktarının daha az olmasına karşılık, tenezm nedeniyle dışkılama sayısı fazladır. Dışkıda kan, mukus, cerahat vardır ve mikroskopik inceleme ile fekal lökositler görülür. Hastanın ateşi yüksek, genel durumu da daha bozuktur. İshal etkeni ise invazif mikroorganizmalardan biridir (24).

Salmonella ve Shigella türleri ile Campylobacter jejuni ve Y.enterocolitica gibi bazı bakteriler aynı anda hem toksinleriyle hem de invazyon yetenekleriyle barsak infeksiyonlarına yol açabildiklerinden, böyle hastalarda; bir virulans faktörü daha ağır basmakla birlikte mikst tip ishal görülür (11).

Tablo 7. İnfeksiyöz ishal tipleri

	İncebarsak tipi (sekretuar, noneksüdatif) ishal	Kalınbarsak tipi (dizenteriform, ek-südatif) ishal	Mikst tip ishal
İshalin mekanizması	Enterotoksin etkisiyle (iltihabi reaksiyon yok) (Sekresyon artar, absorpsiyon bozulur)	- İnvazyon yeteneğiyle - Sitolitik aktivite sonucu (akut iltihabi reaksiyon)	Enterotoksin + invazyon + Sitolitik aktivite sonucu
Lokalizasyon	İnce barsak	Terminal ileum + kolon	İnce barsak + kolon
Hastalık tablosu	Bol sulu ishal	Kanlı-mukuslu dizenteriform ishal	Bol sulu, kanlı-mukuslu mikst tip ishal (sulu başlayıp, kanlı mukuslu hale döner).
Dışkı incelemesi	Fekal lökosit ve eritrosit görülmez	Fekal lökositler ve eritrositler görülür. (Tifo'da mononükleer lökositler hakimdir)	Fekal lökositler mevcut olabilir.
Mikroorganizma türleri	V.cholerae E.coli (ETEC)(LT, ST) S.aureus B.cereus C.perfringens Salmonella spp. (S.typhi hariç) V.parahaemolyticus Giardia intestinalis Cryptosporidium spp. Rotavirus Adenovirus E.coli (EPEC, EAEC)(absorpsiyonu bozmak suretiyle ishal yapar)	Shigella spp. E.coli (EIEC) C.jejuni Salmonella türleri (S.typhi dahil) Y.enterocolitica C.difficile V.parahaemolyticus E.histolytica	Shigella spp. Salmonella spp. C.jejuni Y.enterocolitica V.parahaemolyticus

K O L E R A

Kolera; *Vibrio cholerae* klasik ve eltor biyotiplerinin etken olduğu, piring suyu gibi bol sulu ishal ve kusma ile seyreden, tedavi edilmediği takdirde kısa sürede dehidratasyon, metabolik asidoz, hipovolemik şok ve ölüme yol açabilen, tüm dünyayı etkileyen salgınlara neden olan, akut başlangıç ve seyirli, bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır (25).

● Bakteriyoloji:

Kolera'nın etkeni olan *Vibrio cholerae*; *Vibrionaceae* ailesi içinde yer alan 1-4 μ m boy ve 0.3-0.6 μ m eninde, ince, virgül şeklinde kıvrık, bir uçta yerleşmiş polar kirpikleri nedeniyle çok hareketli, kapsülsüz, sporsuz, aerop ve fakültatif anaerop üreme özelliği gösteren, Gram-negatif bir çomaktır.

V.cholerae; ürediği katı ve sıvı besiyerlerinde spiral şekli de dahil olmak üzere çeşitli morfolojik özellikler gösterebilir. DNA'sındaki guanin-sitozin oranı %47'dir. *V.cholerae*; 30-40°C'de bütün basit besiyerlerinde ürerse de, alkali özellikteki besiyerlerinde çok daha kolay çoğalır. Alkalen peptonlu suda; yüzeye yakın, zar oluşturarak üreme gösteren *V.cholerae*; selektif bir besiyeri olan TCBS (Tiyosülfat-Sitrat-Safra tuzu-Sükroz) agarda, sükrozu fermente etme yeteneğinden dolayı, sarı renkli 1-3 mm çapında, "S" şeklinde düzgün kenarlı koloniler meydana getirir. Bu besiyerinin kullanımı ile, flora üyesi bakteriler büyük ölçüde baskılandığından, *V.cholerae* izolasyonu çok kolaylaşır (26). *V.cholerae*; laktoz içeren ayırt edici besiyerlerinde renksiz, basık, "S" şeklinde koloniler oluşturur (27).

V.cholerae; glikozu asid oluşturarak, fakat gaz yapmadan fermente ederken, laktozu daha geç parçalamaktadır. *V.cholerae* oksidaz reaksiyonu pozitifliğiyle *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinden kolayca ayrılır. Eriyen ve uçucu indol oluşturan, sitratı tek karbon kaynağı olarak kullanabilen *V.cholerae*'nin üreaz aktivitesi yoktur. Genç kültürlerinde pozitif metil kırmızısı reaksiyonu verirken, Voges-Proskauer reaksiyonu; eltor biyotipinde pozitif, klasik biyotipte ise negatiftir. *V.cholerae* pozitif katalaz reaksiyonu verir ve nitratı, nitrite redükler. *Vibriyonların* H_2S oluşturma özelliği yoktur (28).

V.cholerae'nin somatik (O) antiğenine göre 60'dan fazla serogrubu vardır. Oluşturduğu ısıya dayanıksız (LT) enterotoksin nedeniyle, epidemik kolera'ya yol açan toksijenik suşlar serogrup-O1 içerisinde yer alır. Bu suşlar A, B ve C antiğenik determinantlarından, A hepsinde sabit olmak üzere, iki veya n içerir. AB içeren serotipe Ogawa, AC determinantlarını içeren serotipe Inaba, n de bünyesinde bulundurana (ABC) ise Hikojima adı verilir (29).

V.cholerae serogrup-O1 içinde yer alan *V.cholerae* biyotip *cholerae* (klasik) ve *V.cholerae* biyotip eltor'un; hem Inaba, hem Ogawa, hem de Hikojima serotipleri bulunmakta ve tüm bu serotipler içerisinde, epidemiler sırasında birbirine dönüşüm de meydana gelebilmektedir (30). Eltor biyotipi zamanla klasik biyotipin yerini almış ve son iki yüz yıl içerisinde yedi pandemiye neden olmuştur. Eltor suşları; klasik biyotipten farklı olarak koyun eritrositlerini hemolize eder, tavuk eritrositlerinde aglutinasyona neden olur, pozitif Voges-Proskauer reaksiyonu verir, polimiksin'e dirençli, tip-5 bakteriyofajlara duyarlıdır. evre şartlarına daha dayanıklı olan, insanda uzun süreli taşıyıcılığa yol aabilen, asemptomatik kolera infeksiyonuna neden olabilen, pandemiler sırasında bütün dünya-

yı etkileyen eltor biyotipinin, klasik biyotipten ayırt edilmesinin epidemiyolojik önemi vardır (31-33).

Serogrup-01 dışında kalan ve serogrup-01 polivalan kolera antiserumuyla aglütinasyon vermeyen diğer *V.cholerae* suşları, koleraya benzeyen sporadik ishal tablolarına neden olabilmekte ve *V.cholerae* serogrup non-01 olarak adlandırılmaktadır (34-36).

Toksijenik *V.cholerae* ısıya dayanıksız bir enterotoksin oluşturur. Enterotoksin etkisi; hücreden arındırılmış *V.cholerae* kültür filtratının, ligate edilmiş tavşan barsağında sıvı birikimine yol açtığı gözlenerek keşfedilmiştir (37). Daha sonra yapılan çalışmalarda, enterotoksin saf olarak elde edilerek kimyasal ve genetik yapısı aydınlatılmıştır (38-40). Bu toksin barsak mukozasındaki spesifik monosiyalosil (GM-1) gangliyosid reseptörlere bağlanır ve epitel hücrelerine girerek adenil siklaz enzimini aktive eder (41-43). Böylece hücre içinde artan cAMP konsantrasyonu, sonuçta barsak lümenine bol miktarda sıvı ve elektrolit sekresyonuna neden olur. Protein yapısındaki kolera enterotoksininin; 11.500 dalton ağırlığında, sirküler olarak dizilmiş beş adet B alt ünitesi, 23-24 dalton molekül ağırlığında toksin etkisinden sorumlu A₁ alt ünitesi ile A₁ ile B alt üniteleri arasında köprü görevi yapan 5-6.000 dalton ağırlığında inaktif A₂ alt ünitesi vardır (44). B alt ünitelerinin rolü, epitel yüzeyindeki GM-1 gangliyosid reseptörlere bağlanmaktır. Bundan sonra A ünitesi epitel hücre içine girer. A₁ ve A₂ alt üniteleri arasındaki disülfid bağları hücre içinde kopar ve serbest kalan A₁ aktif alt ünitesinin etkisiyle adenil siklaz aktivitesi artarak hücre içinde cAMP birikir (45). Kolera toksini, siklik nükleotid sistem fonksiyonlarına sahip bütün hücre türlerinde sıvı-elektrolit sekresyonuna neden olmaktadır (46,47).

Bazı *E.coli* türleri (ETEC) de, benzer şekilde enterotoksin oluşturmakla birlikte, bu enterotoksin aktarılabilen plazmidler aracılığıyla meydana gelmektedir. Halbuki kolera enterotoksinini kodlayan genler, kromozomlar üzerinde bulunurlar (48,49).

V.cholerae, Enterobacteriaceae ailesi üyelerine yakınlık gösterirse de; kıvrık çomak oluşu, oksidaz pozitifliği, safra tuzu içeren alkali besiyerlerinde kolayca üreyebilme ve nöraminidaz oluşturma gibi özellikleriyle, bunlardan ayrılmaktadır.

V.cholerae'nin birçok *Vibrio* türüyle ortak kirpik (H) antijeni vardır. Ancak bu antijen; *V.cholerae*'yi, çapraz reaksiyon vermesi nedeniyle diğer vibriyonlardan ayırmada kullanılamaz. *V.cholerae*'nin Ogawa, Inaba ve Hikojima serotiplerini belirleyen, somatik (O) antijeniyle ilgili; A,B,C determinantları dışındaki antijenik komponentleri, diğer Enterobacteriaceae ailesi üyeleriyle benzerlik gösterir. *V.cholerae*'nin diğer Gram-negatif çomaklarda olduğu gibi, lipopolisakkarid yapısında endotoksini vardır. *V.cholerae* türleri in vivo ve in vitro koşullarda antijen değişimleri gösterebilir ki, bu özellik; nonepidemik, nontoksijenik suşlardan, toksin üreten epidemik suşların meydana gelmesine imkan sağlayabilir (50).

V.parahaemolyticus dışındaki bütün *Vibrio* türleri, DNA kompozisyonları bakımından birbirlerine benzerlik gösterir. Patojen *Vibrio* türleri içerisinde ikinci önemli grubu oluşturan *V.parahaemolyticus*'un ishal oluşturma mekanizması da tamamen farklıdır. *V.cholerae*; enterotoksinleri aracılığıyla ince barsak tipi sekretuar ishale neden olurken, *Vibrio parahaemolyticus* invazyon yeteneğiyle kolon mukozasında iltihabi reaksiyona neden olmakta ve kalınbarsak tipi dizanteriform ishale yol açmaktadır (51).

Vibriyonlar; mutasyon, transformasyon, faj transdüksiyonu ve konjugasyon yoluyla genetik değişikliklere uğrarlar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarla, A₁ aktif altünitesini içermediğinden, hastalık yapma yeteneği olmayan nontoksijenik Vibrio türleri bulunmuştur (47). Bu suşlarda adenil siklaz sisteminin aktivasyonundan sorumlu enterotoksin bölümünü, yani aktif A₁ altünitesini kodlayan gen yoktur (52).

Klinik materyalden izole edilen Vibrio türleri epidemiyolojik amaçla spesifik vibriyofajlarla tiplendirilebilir.

● Epidemiyoloji:

Kolera; Hipokrat'ın da bahsettiği, çok eski tarihlerden beri bilinen, sadece insanlara özgü bir hastalıktır. 1817 yılına kadar, Hindistan'ın Ganj Nehri deltasında lokalize kalan kolera, bu tarihten sonra dünyanın tamamına yakın bölümünü etkileyen 7 pandemiye neden olmuştur. 1961'de, Güneydoğu Asya'daki Celebes Adaları'ndan kaynaklanan yedinci eltor pandemisi, ülkemiz de dahil olmak üzere tüm dünyaya yayılmış ve 1970'de, İstanbul Sağmalcılar'daki salgın sırasında 1200 kişi hastalığa yakalanmış, bunlardan 50'si ise hayatını kaybetmiştir(53).

Kolera; Batı Bengal ve Bangladeş başta olmak üzere, pek çok ülkede endemik olarak bulunmaktadır. Geçmişte olduğu gibi, süresi belli olmayan latent bir periyodu takiben, V.cholerae'nin; zaman zaman epidemilere, hatta pandemilere yol açması uzak bir ihtimal değildir (54).

V.cholerae, salgınlar sırasındaki dönemde; sulardan, besin maddelerinden, taşıyıcılar da dahil olmak üzere insanların dışkılarından kolaylıkla izole edilemez. Doğada insandan başka bilinen bir rezervuarı ya da vektörü yoktur. Bu durumda epidemi kaynağı olarak, geriye sadece

özellikle V.cholerae biyotip eltor'un neden olduğu kronik taşıyıcılar kalmaktadır (55).Diğer bir ihtimal ise, V.cholerae'nin genetik yapısında meydana gelen değişiklikler sonucu, tabiatda sık olarak bulunan patojen olmayan suşların, toksijenik suşlara dönüşmesidir. Bu değişim; plazmid aktarımı, faj transdüksiyonu, transformasyon veya mutasyon yoluyla olabilir. Yine, eğer V.cholerae; redüksiyon bölünmesine uğrayarak, rutin kültür yöntemleriyle kolayca izole edilemeyecek ultramikroskopik formlara dönüşüyorsa, bu varyantların yenisinden virulans kazanması sonucu salgınlar meydana gelebilir (30,56-58).

Epidemiler sırasında birçok hasta, dışkılama yoluyla bol miktarda vibriyon çıkarır. Özellikle içme ve kullanma suyunun, seyrek olarak da gıda maddelerinin bu çıkarıcılarla kontamine olması, infeksiyonun yayılmasına neden olur. Su; kolera epidemilerinin en önemli kaynağıdır. Besin maddeleri ile oluşan koleradan; genellikle kontamine suyla yıkanmış sebze ve meyveler sorumlu tutulmuştur (59,60).

Eltor biyotipi; dış ortam koşullarına diğer infeksiyöz ishal etkenleri kadar olmasa bile klasik biyotipten daha dayanıklıdır. Vibriyonlarda görülebilen, somatik (O) antijeniyle ilgili değişiklikler de, bunların doğada uzun süre yaşamasına imkan sağlayabilir(32,61-63).

Eltor biyotipi ile infekte olan kişilerde, yıllarca süren safra kesesi taşıyıcılığı görülebilmektedir (62). Eltor epidemisi sırasında 1 semptomatik kolera vakasına karşılık, 100 asemptomatik veya hafif seyirli hastalık olduğu düşünülürse, ilk izolasyonun yapıldığı anda bile, çevrede dışkıyla vibriyon çıkarmaya devam eden çok sayıda infekte kişi olduğu kabul edilmelidir.Bu durum epidemisi sırasında infeksiyonun yayılmasına neden olur, fakat salgınlar arasındaki sessiz dönemi açıklamaz. Bazı hasta-

ların duodenum ve jejunumunda vibriyonlar mevcut olduğu halde, bu vibriyonlar kolona indiklerinde flora bakterilerinin inhibisyonu sonucu, sayıca çok azaldıklarından veya tamamen yok edildiklerinden, dışkı kültüründen etken izole edilemez. Bunu ortaya çıkarmanın yolu, duodenal tubaj materyalinde *V.cholerae*'yi üretmektir. Kronik taşıyıcılığı ortaya çıkarmanın diğer bir yolu ise, hasta dışkısını alkali bir pürgatif vererek elde ettikten sonra, kültürde etkeni izole etmektir (31,55).

Koleralı hastanın dışkısının 1 gramında; 10^7 - 10^9 vibriyon bulunur. Enfeksiyon süresince, hastanın 1-60 litre dışkı çıkardığı düşünülürse, dışarıya atılan vibriyon sayısının ne denli fazla olduğu ortaya çıkar. Ağır hastalar tedavi edildikleri hastane ortamını, hafif ve asemptomatik vakalar ise çevreyi kontamine ederler. Gözden kaçıktıkları için, dışkıları zararsızlandırılmayan asemptomatik vakalar çevre için daha büyük tehlike oluşturmurlar (55,62).

İshalli hastaların %75'inde ilk haftanın sonunda, %90'ında ikinci haftanın sonunda, %98'inde ise üçüncü haftada dışkı ile vibriyon çıkarımı durur (63).

Kolerada; insandan-insana direkt temas ile bulaşma seyrek olarak görülür. Bu tür bulaşma daha çok aile bireyleri arasında veya hastane enfeksiyonu şeklinde meydana gelir (64,65).

Sıcak, nemli tropikal iklim kuşağında endemik olarak bulunan kolera; en çok altyapı hizmetlerinden yoksun gelişmemiş ülkelerde, kalabalık topluluklar halinde yaşayan ve hijyen kurallarına uymayan insanlar arasında, salgınlara neden olur (66). Sıcak bir mevsimi takiben başlayan sağanak yağmurlardan sonra, genellikle de yaz sonu ve sonbahar mevsimlerinde, su kaynaklarının kirlenmesine bağlı olarak epidemiler görülür (67).

Sinekler ve böcekler de mekanik yolla hastalığı yayarlar.

Endemik bölgelerde başta 2 yaşın altındakiler olmak üzere en çok çocuklar hastalanırken, gelişmiş ülkelerde insidans bütün yaş gruplarında aynıdır. Kolera bütün ırklarda görülür ve cins ayrımı gözletmez. Protein-enerji malnütrisyonu olan çocuklar enfeksiyona daha yatkın olup, bunlarda kolera uzun sürer ve ciddi komplikasyonlara neden olur (56,68,69).

Kolera deniz ve hava yoluyla da endemik bölgelerden diğer ülkelere taşınabilir (56).

Safra kesesi patolojisi olanlarda, V.cholerae biyotip eltor'un neden olduğu kronik taşıyıcılık oranı daha yüksektir (60).

Aside duyarlı olan vibriyonlar limon gibi asidli meyve ve sebzelerde kısa sürede ölürken, süt ve süt ürünleri gibi alkali gıdalarda, 1 ay kadar canlılığını sürdürebilmektedir. Kabuklu deniz ürünlerinde uzun süre yaşayabilen vibriyonlar, kirli su ile kontamine olmuş midye, istiridye, yengeç ve istakozların yeterince pişirilmeyen yenmesiyle enfeksiyona yol açabilirler (30).

Vibriyonların fomitler üzerinde barınma süresi; nem, sıcaklık, ve fomit türüne göre değişir. İnsandan-insana temas ile oluşan aile enfeksiyonları, fomitler aracılığıyla meydana gelebilir. Etken; terde ve ter ile ıslanmış çamaşırlarda uzun süre barınabilir ve mikroorganizmalar havalandırma sistemlerinin aracılığıyla veya direkt temas ile başka kişilere bulaşabilir (60).

● Patogenez:

Çoğunlukla su, seyrek olarak da gıda maddesi ile yoğun bir inokulum şeklinde alınan V.cholerae; gastrik

asid bariyerini aşarak incebarsağa ulaştığı takdirde çoğalma fırsatı bulur. Mide asiditesi normal olan kişilerde V.cholerae'nin infeksiyöz dozu 10^{11} iken, idiyopatik gastrit, gastrektomi ya da peptik ülser nedeniyle antasid ve H_2 reseptör blokleri türünden ilaçların kullanımına bağlı hipoasidite durumunda bu doz 10^6 'ya kadar inmektedir (70). Vibriyonlar; duodenum ve jejunumda, kolayca çoğalabilecekleri alkali pH'lı ve safra tuzlarından zengin bir ortam bulurlar. Çok hareketli olan ve nöraminidaz oluşturan etken; barsak yüzeyini döşeyen mukus tabakasını, diğer bakterilere oranla daha kolay aşarak epitel hücrelerine tutunur. Mukozaya adezyonun bakterinin kirpikleri aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (71). Bundan sonraki olayların tümünden, V.cholerae'nin meydana getirdiği protein yapısındaki enterotoksin sorumludur (72,73). Enterotoksin, B altüniteleri aracılığıyla, barsak epitel yüzeyindeki spesifik reseptörlere irreversibl olarak bağlanır. Bundan sonra, toksinin reseptörlerden ayrılması, ancak epitel hücrelerinin rejenerasyonu sonucu toksinin bağlı bulunduğu eski hücrelerin lümene dökülmesiyle gerçekleşir (74). Toksin bir kez bağlandıktan sonra, artmış barsak peristaltizminin de mikroorganizmayı uzaklaştırmada yararı olmaz. Enterotoksinin hücre içine giren A_1 aktif altünitesi, adenil siklaz aktivasyonu yoluyla cAMP artışına yol açar (75-77). Toksin; incebarsaktaki epitel hücrelerinin tamamını etkileyerek, lümene bol miktarda su ve Cl^- sekresyonuna neden olur. Bu sırada villus tipi hücrelerin absorpsiyon yeteneği de bloke edildiğinden, intestinal kanalın denge içindeki sekresyon ve absorpsiyon mekanizmaları bozulur (78,79). Sekresyon, en fazla duodenum ve jejunumdan olurken, sekretuar özelliği çok az olan kolon bu değişimden neredeyse hiç etkilenmez. Fonksiyonel nitelikteki bu bozukluklar sırasında incebarsak mukozasında hafif bir ödem dışında, hiçbir organik lezyon meydana gelmez. Bu nedenle kolera sadece intestinal kanal epiteli-

ni ilgilendiren topik bir hastalıktır. V.cholerae'nin barsak dokusu da dahil olmak üzere, diğer vücut dokularından hiçbirine invazyon yeteneği yoktur. Lümen den epitele Na^+ ve su transportu da önleendiğinden barsak boşluğunda izotonik karakterde protein düzeyi çok düşük, aşırı miktarda sıvı birikimi olur. Kolona geçen sıvı kalın barsağın absorptif kapasitesini çok aşan miktarlara ulaştığı için, gri-beyaz renkte, piring suyu görünümünde dışkı şeklinde dışarı atılır. Piring suyuna benzeyen dışkının içinde bulunan tanecikler, intestinal "goblet" hücrelerinin sekresyonundan ibaret olan mukus parçacıklarıdır (80,81).

Kolera toksini kompleks bir hormonal organ olan intestinal sistemin humoral dengesini de bozar. Bu bozukluk intestinal endokrin faaliyetlerini yöneten, siklik nükleotid düzeylerindeki değişikliklerden kaynaklanır.

V.cholerae; gastrik asid bariyeri kırık olan kişilerde daha kolay infeksiyon meydana getirdiği gibi, mikroorganizmanın kendisinin de hipoasiditeye yol açıcı etkisi vardır (82).

Kolera'da; hastalığın dönem ve şiddetiyle değişmekle birlikte, dışkı genellikle izotonik karakterdedir. Erişkin bir koleralı hasta dışkı ile; 135 mEq/lt sodyum, 100 mEq/lt klorür, 15 mEq/lt potasyum ve 45 mEq/lt bikarbonat kaybeder. Çocuk için, sodyum ve klorür kaybı, erişkinle benzerlik gösterir, potasyum kaybı ise erişkinden iki kat daha fazladır.

Ağır seyirli hastalıkta, 3-4 gün içinde hasta neredeyse vücut ağırlığı kadar sıvıyı dışkı ile kaybeder. Uygun replasman tedavilerine erken dönemde başlanmazsa; kısa sürede metabolik asidoz, hipovolemik şok ve akut dola-

şım yetersizliği komplikasyonları gelişir ve hastalık ölümle sonuçlanır.

● Kolera'ya Karşı Konağın Savunma Mekanizmaları

- Mekanik korunma faktörleri:

V.cholerae'nin barsak epitelindeki spesifik reseptörlere bağlanıp toksin oluşturmaları için vücudun birçok savunma engelini aşması gerekir. Bunların en önemli olanı mide asididir. V.cholerae mide asidiyle karşılaşır karşılaşmaz ölür; ancak, hipoasidite durumunda 1 milyon kere daha az mikroorganizmayla da infeksiyon meydana gelebilmektedir(82). Diğer infeksiyöz ishal etkenlerinden korunmada önemli rol oynayan barsak motilitesi, intestinal kanalı döşeyen mukus tabakası, mukozadan salgılanan enzimler ile safra tuzları, V.cholerae infeksiyonundan korunmada pek yararlı olmaz. Bunun nedeni; V.cholerae'nin çok hareketli olması, müsinaz salgılaması, barsak epiteline pozitif kemotaksi özelliği göstermesi ve proteolitik aktiviteli enzimlere sahip olmasıdır.

Terminal ileum ve kolon, V.cholerae'nin çoğalması için uygun bir ortam değildir. Tersine, kolonda bulunan flora üyesi anaerob bakterilerin oluşturduğu asit son ürünler V.cholerae'yi süratle öldürür. Böylece, asemptomatik infeksiyon veya kronik taşıyıcılık durumunda; jejunumda çok sayıda V.cholerae bulunduğu halde, bunların dışkı kültüründen kolaylıkla izole edilemeyişi açıklanmış olur (55).

- Sistemik bağışıklık

Kolera infeksiyonundan sonra hasta serumunda V.cholerae toksin ve antijenlerine karşı antikorlar oluşur. Konvalesan dönemde kirpik (H) antijenine karşı antikorlar oluşursa da, bunlar birçok Vibrio türünde ortak olarak bulunduğu için tanı değeri taşımaz. Somatik

(0) antiijene karşı oluşan antikorlar daha spesifiktir. Vibriyosid antikorlar hastalığın 10.gününde yükselir ve 2-7 ayda normale döner. Bu antikorların hastalıktan korunmadaki rolü sınırlıdır (83).

Kolera enterotoksininin saf olarak elde edilmesinden sonra hasta serumunda antitoksik antikorları saptamak mümkün olmuştur. Ancak; antitoksik antikor düzeyinin, kolera insidansı ile korelasyonu yoktur (84,85).

Kolera geçiren bir hastada etkenin somatik antiijene karşı oluşan ilk immün cevap, IgM sınıfı antikorlar şeklindedir. V.cholerae ile tekrarlayan karşılaşmalar veya parenteral aşı uygulamasından sonra ise, IgG sınıfı antikorlar meydana gelir. Hem IgM hem de IgG sınıfı antikorlar üçüncü haftadan sonra azalmaya başlar. Deney-sel çalışmalarla, IgG sınıfı antikorların barsak lümeni-ne sızabildiği ve ancak yüksek titrelerde vibriyosid aktivite gösterdiği belirlenmiştir(85).Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, lümende IgM sınıfı antikorlar da saptanmıştır. Bu antikorların serumda yüksek titrelerde bulunmasının, akut hastalığın teşhis ve tedavisine katkıdan çok, epidemiyolojik önemi vardır (43).

- Lokal bağışıklık

Kolera; gastrointestinal kanalı ilgilendiren lokal bir hastalık olduğu için, infeksiyondan korunmada lokal immünitenin önemi büyüktür. Kolerada nüks infeksiyonların seyrek görölmesi ve endemik bölgelerde insidansın yaşla düşmesi lokal salgısal immüniteye bağlıdır. Daha önce kolera geçiren hastalarda; 3-6 ay sonra infeksiif dozda V.cholerae verilmesini takiben,pek az vakada kolera semptomları görölmektedir. Bu kişilerde; düşük serum IgG ve IgM düzeylerine rağmen hastalık görölmemesi, güçlü lokal bağışıklığa bağlıdır. Peyer plaklarındaki V.cholerae ile karşılaşmış mononükleer hücreler, infek-

siyon etkenine maruz kalan intestinal kanal bölümlerine göç ederek, burada IgA sınıfı antikorlar salgırlar. İntestinal kanal epitel yüzeyinde bir tabaka oluşturan sekretuar IgA sınıfı antikorlar; enterotoksin daha reseptörlere bağlanma fırsatı bulamadan, toksini inaktif ederek hastalıktan korurlar. Böylece, enterotoksinin neden olduğu bütün patolojik değişiklikler önlenmiş olur. V.cholerae'nin antiijenik komponentlerine karşı meydana gelen tüm bu sekretuar antikorların, etken mikroorganizmaları barsak lümeninde kümeleştirerek hareketlerini bloke etmek, böylece intestinal motilite sayesinde dışarı atılmalarını sağlamak şeklinde, yararlı etkileri de vardır (85).

İntestinal mukoza yüzeyindeki antikor titresini ölçmek zordur. Çünkü; lümene çıktıklarında, proteolitik enzimler tarafından parçalandıklarından, bu antikorlar; mukus tabakası içinde yer alırlar (83).

● Klinik Belirti ve Bulgular

Kolera çok kısa sürede ölümle sonuçlanabilen hastalıklardan biridir. Ancak, hastalık asemptomatik olabileceği gibi, hafif ya da orta şiddette de seyredebilir.

Koleranın inkübasyon dönemi, birkaç saat ile 5 gün arasında değişir. Hafif seyirli infeksiyonda, hasta günde 2-3 kez yarı forme ya da sulu kıvamlı dışkı çıkarır. Bu tablo 5-7 günde düzelir ve diğer mikroorganizmalarla meydana gelen infeksiyöz ishallerden klinik olarak ayırt edilemez. Hastalar hafif infeksiyon sırasında, genellikle günlük aktivitelerine devam ederler. Bunlarda; dehidratasyon ve diğer tehlikeli kolera komplikasyonlarının gelişme riski yoktur. Böyle vakalar; kendileri tehlikede olmadıkları halde, sürekli vibriyon çıkardıkları için çevrelerine büyük zarar verirler. Koleranın endemik olarak bulunduğu bölgelerde, asemptomatik ve hafif seyirli

vakaların da araştırılması ve tedavisi gerekir. Bu da ancak dışkıdan *V.cholerae*'yi izole etmekle mümkün olur (55).

Kolera'nın ilk semptomu karın şişkinliği ve barsak seslerinin hasta tarafından işitilir hale gelmesi olabilir. Bunu, sulu kıvamlı yarı forme dışkılama takip eder. Birkaç dışkılamadan sonra piring suyu görünümünde, bol sulu, ishal meydana gelir. Dışkı genellikle kokusuzdur. Hastaların çoğunda karın ağrısı şikayeti ya çok azdır ya da yoktur. İzotonik karakterdeki kolera dışkısı, ekstraselüler sıvının lümene geçmesiyle meydana gelir. Dışkının protein içeriği çok düşüktür. Mikroskopik incelemede genellikle lökosit, eritrosit ve epitel hücreleri görülmez. Ekstraselüler sıvı kompartmanından, kısa sürede büyük miktarlarda sıvı kaybı ile izotonik dehidratasyon gelişir. Hemokonsantrasyonun derecesine göre hematokrit, lökosit ve serum proteinleri yükselir. Hastalığın başlangıcında şiddetli kusma bulunduğundan, kaybedilen sıvı ve elektrolitler oral yolla yerine konamaz. Vücut ağırlığının %3'ü oranında sıvı kaybının ilk semptomu, susama hissidir ve bu semptom; ağır dehidratasyon ve şok yönünden, klinisyeni alarme etmelidir. Bu dönemde; deri turgoru, kan basıncı ve nabız dakika sayısı henüz normal sınırlardadır. İshal devam ettikçe hastada huzursuzluk artar. Sıvı kaybı vücut ağırlığının %5'ini aştığında; deri elastisitesi azalır, nabız hızlanır, kas güçsüzlüğü belirginleşir ve yüz görünümü endişeli hal alır. Bu dönemde idrar miktarı da azalmaya başlar. Kayıplar yerine konmadığı takdirde, dehidratasyon ağırlaşır ve hasta vücut ağırlığının %8-10'unu kısa sürede, ishal nedeniyle kaybeder. Hastada hipovolemik şok belirtileleri vardır. Genel durum süratle bozulur. Kalp tepe atımı süratlenir, nabız dolgunluğu azalır ve filiform hale gelir. Giderek periferik arter nabızları alınmaz olur, kan basıncı ise düşük, hatta ölçülemeyecek düzeydedir. Vücutta, özellikle kol ve bacaklarda; soğuk-

luk, solukluk ve periferik siyanoz meydana gelir. Dil ileri derecede kurudur. Ellerde "çamaşırcı eli" görünümü meydana gelir. Gözler çökmüş, ses iyice kısalmıştır. Bu dönemdeki hastanın konuşması; ileri derecede ses kısıklığına rağmen anlaşılabilirse, susuzluktan şikayet ettiği görülür. Bacak ve kol kaslarında ağrılı kramplar meydana gelir. Tablo ilerledikçe, solunum sıklaşır ve asidotik hal alır. İshal devam etmekte, fakat hiç idrar çıkmamaktadır. Hastanın dışkısı, idrar olarak yanlış biçimde değerlendirilebilir. Bilinç genellikle açık olmasına rağmen, konfüzyon ya da stupor şeklinde uyanıklık kusuru gelişebilir. Sık olmamakla birlikte tam bilinç kaybı da gözlenebilir. Bir kez dışkılamayla bile, bir litrenin üzerinde sıvı kaybeden ağır seyirli vakalar; semptomların başlamasından 2-3 saat sonra hipotansif hale gelebilir. Böyle hastalarda; 4-12 saatte hipovolemik şok tablosu gelişir ve 18. saatte hasta, akut böbrek yetmezliği, metabolik asidoz ve hipovolemik şok tablosuyla kaybedilir. Sıvı kaybı, vücut ağırlığının %12'sinin üzerine çıktığında, hastanın artık yaşama şansı yoktur (25, 69).

Kolerada; sıvı ve elektrolit kaybına bağlı komplikasyonlar dışında, etkene bağlı spesifik bir komplikasyon söz konusu değildir.

Önemli komplikasyonlardan biri; böbrek kan dolaşımının ileri derecede azalmasına bağlı, prerenal akut böbrek yetmezliğidir. Önce oligüri, ardından anüri gelişir. Kan, üre ve kreatinin düzeyleri yükselir. Tedavi edilmeyen vakalarda akut tübüler nekroz meydana gelir. Kaybedilen sıvı ve elektrolitler, uygun biçimde yerine konduğu takdirde, böbrek yetmezliği sekel bırakmadan ve genellikle diyalize de gerek kalmadan düzelir (60,97).

Kolerada dışkı ile bikarbonat kaybı, litrede 45 mEq düzeyindedir. Hipovolemik şok nedeniyle, böbreğin bikarbo-

nat üretimi ve asid ekskresyonu dengesi de bozulduğundan plazma bikarbonat düzeyi 10 mEq/lt'nin altına düşer. Kan pH'sı da 7'nin altına düşme eğilimindedir. Asidotik solunum paterni gözlenen hastada, pulmoner hipertansiyon ve akut akciğer ödemi yönünden risk artar. Bu tablo; bikarbonat içermeyen, dengesiz sıvı replasmanı yapıldığında daha kolay gelişir. Halbuki, parenteral replasman sıvısının, uygun oranlarda bikarbonat ve sodyum içermesi durumunda, aşırı sıvı yüklenmesi ve pulmoner ödem riski azalacaktır (60).

Hastada hipopotasemi ve asidoz nedeniyle kardiyak ritm ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu değişiklikler, EKG'ye; T amplitüdünde düşme, ST depresyonu ve sinüzal taşikardi şeklinde yansır. Bazı vakalarda hipopotasemi ve hipovolemiye bağlı fokal myokardit, hatta ciddi aritmiler nedeniyle ani ölüm görülebilir. Çocuklarda ise, hipopotasemiye bağlı paralitik ileus ve kardiyak ritm bozuklukları daha sık görülür(96).

Paralitik ileus gelişen kolera vakalarında, kaybedilen su miktarı tahmin edilemediğinden ve bazen bu vakalarda çok önemli bir bulgu olan ishal de görülmediğinden, etyolojik tanı ve replasman tedavisinde büyük yanılgılar meydana gelebilir.

Akut dolaşım yetmezliğine bağlı olarak, özellikle aterosklerozlu hastalarda; periferik dolaşım bozuklukları, ekstremitelerde uçlarında emboli ve gangrenler, myokard infarktüsü ve serebrovasküler tromboz gelişebilir. Ayrıca dehidratasyon nedeniyle kornea perforasyonu ve presenil katarakt da meydana gelebilir (60).

Çok seyrek olmakla birlikte, erişkinde görülebilen uyanıklık kusurunun nedeni; hipoglisemi, hipo-veya hipernatremi, serebral dolaşım bozukluğu veya hipotonik sıvıların aşırı uygulanmasına bağlı serebral ödem olabilir (86).

Endemik bölgelerde kolera, çocukluk çağında daha sık görülür ve erişkinden farklı tablolara neden olabilir. Özellikle malnütrisyonlu çocuklarda hipoglisemiye bağlı konvülsiyonlar ve komaya sık rastlanır (86). Çocuk kolera vakasının, intravenöz dehidratasyon tedavisine cevabı daha iyi olmakla birlikte, yatrojenik komplikasyonlardan kaçınmak için, sıvı replasmanı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Çocuk kolerasında erişkinden farklı olarak dehidratasyon ateşi daha sık görülür.

Gebelikte koleranın seyri, yine aynı olmakla birlikte, özellikle gebeliğin son üç ayında fetus ölümü, tedaviye rağmen %50 dolayındadır. Düşükten sonra, plasenta retansiyonu komplikasyonu da sık görülür. Intrauterin fetus ölümünün muhtemel nedeni plasentadaki dolaşım bozuklukları ve anormal uterus kası kontraksiyonlarıdır (60).

● Tanı:

Kolera tedavisine başlanması için bakteriyolojik kültür sonucu beklenmez. Önemli olan kaybedilen sıvı ve elektrolitleri uygun bir şekilde yerine koymaktır.

Kolera dışkısının mikroskopik incelenmesinde, lökosit ve eritrosit çok seyrek görülür. Dışkının karanlık alan veya faz-kontrast mikroskopuyla muayenesinde, çok hareketli vibriyonlar sürüler halinde görülebilir. Bu sırada lam üzerine, bir damla polivalan kolera antiserumu damlatılırsa, vibriyonların kümeler meydana getirerek aglütine olduğu ve hareketsiz hale geldikleri görülür (87).

V.cholerae izolasyonu için; taşıma ve zenginleştirme besiyeri olarak alkali peptonlu su, selektif besiyeri olarak da TCBS besiyeri kullanımı ile çok iyi sonuçlar alınır.

● Tedavi:

Kolera tedavisinin esası dışkı ile kaybedilen sıvı ve elektrolitleri yerine koymaktan ibarettir. Hafif ve orta seyirli vakalarda, oral rehidratasyon sıvıları yeterli olur. İçinde; 3.5 gram NaCl, 2.5 gram NaHCO₃, 1.5 gram KCl ve 20 gram glikoz bulunan paketler, 1 litre temiz, tercihan kaynatılıp soğutulmuş suya konup karıştırılır ve hastalara ağız yoluyla ya da nazogastrik tüp yardımıyla verilir (25).

Ağır vakalarda, özellikle 24 saat içinde vücut ağırlığının %10'unu, ishal ve kusmayla kaybeden hastalara intravenöz tedavi gerekir. Şiddetli kusma nedeniyle oral sıvı alamayanlara da damar yoluyla replasman yapılır. Verilecek sıvı; izotonik karakterde olmalı ve kaybedilen miktarı karşılayacak şekilde potasyum ve bikarbonat da içermelidir. Bunun için en ideal sıvı; içine potasyum klorür ampul ilave edilmiş, % 5 dekstroz-laktatlı Ringer solüsyonudur. Gerekirse bu karışıma, NaHCO₃ ampul de ilave edilebilir.

Kolera nedeniyle hipovolemik şok tablosunda getirilen hastalarda; kolay bulunan büyük periferik venlerden, 10-15 dakika içinde 1 litre verilecek şekilde sıvı infüzyonu yapılır. Eğer periferik venler kollabe ise, Vena jugularis externa, V.femoralis veya V.subclavia'ya kateter konmalı, periferik damarların cerrahi eksplorasyonu (cut down) için, zaman kaybedilmemelidir. En iyisi, santal venöz basınç takibine de imkan sağlayan subklavyen kateter takılmasıdır.

Pek çok hastada hızlı sıvı-elektrolit infüzyonuna kısa sürede cevap alınır. Sıvı tedavisi; dışkı, kusmuk ve idrar miktarı göz önüne alınarak, dikkatle sürdürülür. Periferik arter nabızlarının alınmadığı, kalp tepe atımının çok zayıfladığı ya da işitilemediği, tansiyonun da

ölçülemediği durumlarda zaman çok değerlidir. Böyle hastalarda bile süratli ve uygun bir tedavi ile, dramatik cevaplar elde edilir. Tedavi sırasında, özellikle kardiyak problemi olan hastalarda, asidozun da kolaylaştıracağı akut akciğer ödeminden sakınmak için, hastanın; tansiyon, nabız ve diürezisi sık aralıklarla takip edilmeli, ayrıca akciğer tabanları da her seferinde dinlenmelidir.

Koleranın antimikrobik tedavisinde, ilk seçenek; tetrasiklidir. Günde 2 gram ağız yoluyla ve 5 gün süreyle uygulanır. Bu tedavi ile; çok kısa sürede ishalin azaldığı, infeksiyon süresinin kısaldığı ve dışkı ile vibriyon çıkarımının durduğu belirlenmiştir (60,88).

Gebelikte tetrasiklin kullanımı sakıncalı olduğu için; oral yolla, günde 2 gram ampisilin kullanılır.

V.cholerae kloramfenikol, trimetoprim-sülfametoksazol, furazolidon ve diğer pek çok antibiyotige de duyarlıdır. Son zamanlarda, tek veya iki doz florokinolon uygulaması ile, kolera tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmektedir (89).

Çocuklarda daha fazla olmak üzere, koleranın seyri sırasında, uyanıklık kusuru ve konvülsiyonlara da yol açabilen hipoglisemi gelişebilir. Bundan sakınmak için tedavinin başından itibaren, izotonik sıvılarla kombine olarak dekstrozlu solüsyonlar verilir. Hipoglisemi geliştiği takdirde, intravenöz glikoz solüsyonunun bolus şeklinde uygulanması gerekir (90).

Koleranın seyri sırasında hiponatremi ve hipopotasemi sık olarak ortaya çıkar. Hastada görülen uyanıklık kusurunun nedeni, tek başına hiponatremi de olabilir. Hipopotasemiye bağlı olarak gelişen paralitik ileus ve kardiyak ritm-ileti bozuklukları konusunda dikkatli olunmalı-

dır. Paralitik ileus gelişen hastada dışkı çıkarımı durabilir. Bu durum, hastanın kaybettiği sıvı hakkında bilgi sahibi olunamadığı için, teşhis ve tedavi yanlışlarına yol açabilir.

İdrar çıkarmayan hastalarda bile, dikkatli davranmak kaydıyla izotonik sıvıların içerisine az miktarlarda KCl ilave edilebilir. Bu sırada hastanın; üre, kreatinin, elektrolit ve glikoz değerleri yakından izlenmeli ve sık EKG kontrolü yapılmalıdır.

Hipovolemik şoka bağlı prerenal akut böbrek yetmezliği, hiç idrar çıkarmayan vakalarda bile konservatif tedbirlerle başarı ile tedavi edilir. Böyle hastalarda, çok seyrek olarak diyaliz gerekir.

● Korunma:

Yeterli ve temiz su temini, koleradan korunmanın ilk basamağıdır. Kişisel hijyen kurallarına uyulan, alt yapı sistemleri iyi düzenlenmiş ülkelerde, kolera; seyrek rastlanan sporadik vakalardan öteye gitmez. Koleradan korunmada atıkların uygun biçimde zararsızlandırılması da büyük önem taşır.

Epidemiler sırasında, infekte kişilerin ve taşıyıcıların tesbit edilerek uygun biçimde tedavisi gerekir. Toplum sağlığına yönelik önlemlerin sadece kolera epidemileri sırasında uygulanması yeterli değildir. Kitle eğitimi de dahil olmak üzere bu çalışmalar, sürekli olmalıdır. Sadece el yıkamayla bile koleradan korunmak mümkündür. Epidemiler sırasında, mekanik yolla hastalığı yayan sinek ve böceklerle mücadele edilmelidir (60).

Gelişmemiş ülkelerde; tüm bu koruyucu hekimlik hizmetlerini gerçekleştirmek ve kitleleri kısa sürede eğitmek güç olduğundan, tetrasiklin ile yapılan antibiyotik

tedavisi; ucuz, kolay ve etkili bir yol olarak ön plana çıkmaktadır.

Halen epidemik bölgelerde kullanılmakta olan ölü kolera aşısı; kısmi ve 4-6 ay gibi kısa süreli bağışıklık sağlar. Koleradan korunmada lokal salgısal bağışıklık çok önemlidir. Buna yönelik olarak hazırlanan oral, canlı aşı ile yapılan saha çalışmaları devam etmektedir (91-93).

Rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanan ve toksinin sadece aktif olmayan B altünitelerini içeren suşlarla aşı hazırlanması çalışmaları da sürmektedir (94).

Kolera infeksiyonu geçirildikten sonra, uzun süreli koruyucu bağışıklık meydana gelir. Tekrarlayan infeksiyonlar az sayıda ve hafif seyirli dir.

● Prognoz:

Tedavi edilmediği takdirde kolera çok kısa sürede ölüme neden olabilen, mortalite oranı en yüksek hastalıklardan biridir. Ağır vakalarda, sıvı-elektrolit replasmanı yapılmadığı takdirde ölüm oranı %50'yi aşar. Zamanında ve uygun tedaviyle bu oran, ihmal edilebilecek derecede düşük düzeylere inmektedir. Ağır vakalarda bile, başlangıçtan itibaren uygulanan oral rehidratasyon sıvıları sayesinde, hipovolemik şok ve asidoz komplikasyonları ileri derecede azalmaktadır.

V.cholerae'nin hiçbir dokuya invazyon yeteneği olmadığından, hastalık uygun tedavi ile kısa sürede ve sekel bırakmadan iyileşir.

İNFEKSİYÖZ İSHALE NEDEN OLAN DİĞER VİBRİO TÜRLERİ

V.cholerae serogrup O₁ dışında halofilik vibriyonlardan V.parahaemolyticus ile, halofilik olmayan V.cholerae serogrup non-O₁ ve V.mimicus da infeksiyöz ishale yol açar. Halofilik vibriyonlar içinde yer alan V.algynoliticus ile V.vulnificus'un ishal etkeni olup olmadıkları henüz bilinmemektedir (99-101, 105).

V.PARAHAEVOLYTICUS

V.parahaemolyticus infeksiyöz ishale neden olan ikinci önemli Vibrio türüdür. Üremesi için tuza ihtiyaç gösterir. Gelişmemiş ülkelerin deniz kıyısındaki yerleşim bölgelerinde besin zehirlenmesi salgınlarına yol açmaktadır. Çiğ ya da yeterince pişmemiş deniz ürünlerinin yenmesiyle infeksiyon meydana gelir. Bol sulu, incebarsak tipi ishalden, kanlı-mukuslu dizanteriform ishale kadar geniş spektrum gösteren klinik tablolara neden olabilir. İshal meydana getirme mekanizması; hem enterotoksin aracılığıyla, hem de invazyon yeteneğiyledir. Meydana getirdiği incebarsak tipi ishal koleredan, dizanteriform ishal ise şigellozdan daha hafif seyreder (51).

● Epidemiyoloji:

V.parahaemolyticus infeksiyonu, geniş klinik spektrumu nedeniyle diğer mikroorganizmaların neden olduğu ishallerden kolayca ayırt edilemez. Hastanın anamnezinden, deniz ürünü yediği öğrenilirse V.parahaemolyticus besin zehirlenmesinden şüphelenilir. V.parahaemolyticus'un infeksiif dozu 10⁷'dir.

V.parahaemolyticus sağlıklı kişilerin dışkılarından çok seyrek olarak da olsa izole edilmiştir. İnsandan başka rezervuarı ve kronik taşıyıcılık meydana getirme özelliği yoktur (102).

● Klinik belirti ve bulgular:

Hastalık; şüpheli deniz ürünü yendikten yaklaşık 24 saat sonra, kramp şeklinde karın ağrısı ve sulu ishal şeklinde akut olarak başlar. Bu sırada hastada, hafif ateş ve baş ağrısı da bulunabilir. Seyrek olarak dehidratasyona neden olabilen *V.parahaemolyticus* infeksiyonu, süt çocuğunda ve kronik hastalığı olan yaşlı kişilerde daha ağır seyreder.

● Laboratuvar Bulguları

İshal genellikle sulu ve bazen de kanlı-mukusludur. Dışkının mikroskopik incelemesinde her sahada 10-20 nötrofil lökosit görülebilir. Selektif besiyeri olan TCBS agarda oluşturduğu yeşil kolonilerle kolayca tanınır. Kesin idantifikasyon için biyokimyasal incelemeler gereklidir. *V.parahaemolyticus* türleri, insan kanlı agarda beta-hemoliz oluşturarak pozitif-Kanagawa reaksiyonu verir (103).

● Ayırıcı tanı:

V.parahaemolyticus ishali; Enterotoksijenik *E.coli* infeksiyonu, şigelloz ve salmonelloz ile karışabilir. İnfeksiyon sırasında kusma seyrek görülen bir bulgu olduğu için, *S.aureus* besin zehirlenmesinden ayırt edilebilir. *C.perfringens* besin zehirlenmesinin tersine, *V.parahaemolyticus* infeksiyonu sırasında karın ağrısı çok şiddetli değildir (104).

● Tedavi:

V.parahaemolyticus infeksiyonu kısa sürede kendiliğinden iyileştiğinden tedavide antibiyotiklerin yeri yoktur. Hastalığın seyrine olumsuz etkide bulunan antimitotik ilaçlar da kullanılmamalıdır. Çok yaşlı kişilerde ve küçük çocuklarda oral veya intravenöz sıvı-elektrolit tedavisi gerekebilir.

● Korunma:

Deniz ürünleri ve diğer gıda maddeleri deniz suyu ile yıkanmamalıdır. Ayrıca, bunların yenmeden önce iyi bir şekilde pişirilmesi gerekir. Pişirildikten sonra hemen tüketilmeyecek olan gıda maddeleri, oda sıcaklığında bırakılmamalı, buzdolabında saklanmalıdır. Servis yapılacağı zaman buzdolabından çıkarılan deniz ürünleri ise, 15 dakika kaynatıldıktan sonra yenmelidir. V.parahaemolyticus besin zehirlenmesinden sonra koruyucu bağışıklık gelişmez. Etkili bir aşısı da yoktur.



V.CHOLERAE SEROGRUP NON-O₁ VE V.MIMICUS

Bu *Vibrio* türleri biyokimyasal olarak *V.cholerae* serogrup O₁'e çok benzemekle birlikte, polivalan *V.cholerae* O₁ antiserumuyla aglütinasyon vermez. *V.cholerae* serogrup non-O₁ türlerinin de epidemik koleraya neden olan vibriyon türleri gibi üremeleri için, tuzlu ortama ihtiyaçları yoktur (105).

● Epidemiyoloji:

V.cholerae serogrup non-O₁, bütün dünyadaki sularda yaygın olarak bulunur. Bu suların içilmesi ile sporadik ishal epidemileri görülebilir. Kontamine su ile yıkanan besin maddeleri de infeksiyon kaynağı olabilir.

Büyük kolera salgınları sırasında ishalleri vakaların %1-5 gibi küçük bir bölümünden *V.cholerae* serogrup non-O₁ sorumlu bulunmuştur. Özellikle epidemiler sırasında *V.cholerae* non-O₁ ve *V.cholerae* serogrup O₁ arasında genetik değişikliklerden kaynaklanan, birinden diğerine dönüşüm olabileceği öne sürülmüştür (105).

● Klinik Belirti ve Bulgular:

V.cholerae serogrup non-O₁ suşları sporadik ishal sendromlarına ve turist ishaliye yol açar. İshalden sorumlu virulans faktörü oluşturdıkları enterotoksinlerdir. Genellikle hafif seyirli, incebarsak tipi ishale neden olduklarından, ETEC infeksiyonu ile karıştırılabilirler.

V.mimicus, deniz ürünlerinin çiğ olarak yenmesinden sonra sporadik ishal salgınlarına yol açar.

● Laboratuvar Bulguları:

V.cholerae serogrup non-O₁ ve *V.mimicus* ishaliinde dışkı,koleradaki gibi bol sulu ve izotonik karakterdedir.

Dışkının mikroskopik incelemesinde az sayıda lökosit ve eritrosit görülebilir. Bu mikroorganizmalar TCBS besiyerinde opak, sarı renkli koloniler oluşturarak ürerler. Kesin identifikasyon, tipe özgü antiserumlarla karşılaştırılarak yapılır.

● Tedavi:

Hastalık kendiliğinden iyileştiğinden antibiyotik tedavisi gerekmez; sıvı ve elektrolit kaybı fazla ise, kolera gibi tedavi edilir.

● Korunma:

Yeterli ve temiz su temini, sanitasyon koşullarının düzeltilmesi, suların klorlanması ve deniz ürünlerinin uygun bir şekilde pişirildikten sonra yenmesi korunmada yeterlidir.

CAMPYLOBACTER İNFEKSİYONLARI

Campylobacter cinsinden Gram-negatif mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlara "Kampilobakteriyoz" denir. Bu mikroorganizmalar insanlarda en sık barsak infeksiyonlarına, seyrek olarak da bakteriyemiyle seyreden sistemik infeksiyonlara yol açarlar (106-108).

İlk kez 1909'da düşük yapan bir koyunun plasenta ve fetusundan izole edilen kampilobakterlerin insanda sistemik hastalık oluşturdıkları 1950'li yıllarda, gastroenterite neden oldukları ise 1970'li yılların başlarında anlaşılmıştır. 1976'dan sonra duyarlı izolasyon tekniklerinin geliştirilmesiyle özellikle Campylobacter jejuni'nin infeksiyöz ishal etyolojisinde önemli rol oynayan bir patojen olduğu gösterilmiştir (109-111).

Peptik ülser ve nonspesifik gastrit etyolojisinde önemli bir yeri olduğu düşünülen ve önceleri Campylobacter pyloridis, sonra C.pylori olarak adlandırılan bakteri bugün Helicobacter pylori adını almış ve ayrı bir cins içine dahil edilmiştir (112-115).

Kampilobakter infeksiyonlarına vahşi ve evcil hayvanlarda, insanlardan daha sık rastlanır (116). "Campylo" sözcüğü eski Yunanca'da kıvrık anlamına, "bacter" ise çomak anlamına gelir. "Campylobacter" ismi, bu cinsteki mikroorganizmaları Vibrio cinsinden ayırmak için verilmiştir (106,107,117,118).

● Bakteriyoloji:

Campylobacter cinsinden bakteriler hareketli, sporsuz, kıvrık, Gram-negatif çomaklardır. 1909 yılında ilk olarak düşük yapmış bir koyunun fetusundan izole edildiği için Vibrio fetus adı verilmiştir (106,107,117). Fakat karbonhidratları fermente etmemesi ve DNA'sındaki

guanin-sitozin oranı farklılığı nedeniyle *Vibrio* cinsinden ayrılmış ve *Campylobacter* adı altında yeni bir cins olarak taksonomideki yerini almıştır. Bu cins içerisinde 13 ayrı tür tanımlanmışsa da, son çalışmalarla tür sayısının artması beklenmektedir (118,119).

Campylobacter cinsi içinde yer alan önemli türler; *C.jejuni*, *C.fetus* ssp. *fetus*, *C.coli*, *C.laridis*, *C.hyo-intestinalis*, *C.upsaliensis*, *C.cinaedi*, *C.fennelliae*, *C.nitrofigilis* ve *C.conciscus*'dur. Son iki türün insanda hastalık yapma özelliği henüz kesinlik kazanmamıştır (119,120).

C.jejuni en çok barsak infeksiyonuna neden olurken, *C.fetus* ise daha çok ekstraintestinal infeksiyonlara yol açmaktadır. Bununla birlikte diğer kampilobakter türleri de seyrek de olsa kampilobakteriyozlu hastalardan izole edilmiştir.(108,119,121,122).

Campylobacter cinsinden mikroorganizmalar, özel seçici besiyerlerinde, mikroaerofilik şartlarda ürerler (123). Termofil bakterilerdir (124). 0.3-0.6 μ m ebatlarında ve çok hareketli olduklarından, 0.45-0.65 μ m çapında delikli filtrelerden geçirilerek konsantre edilebilirler. Bu işlem uygulandığında; seçici özellikteki besiyerlerine gerek olmadan da izolasyon şansının arttığı bildirilmektedir (118,119,125). Çoğu 48-72 saatte, atipik olanları ise daha uzun zamanda ürer. Karbonhidratları fermente etmezler. Biyokimyasal özellikleri ile birbirlerinden ayırt edilirler. En sık dışkıdan, seyrek olarak da kan kültürlerinden izole edilen kampilobakterler; pozitif oksidaz ve katalaz reaksiyonu verirler. Genç kültürlerinden yapılan boyalı preparasyonlarda; kıvrık, virgül şeklinde görülürken, eski kültürlerde ise kok morfolojisi gösterebilirler. Bütün türlerde çok sayıda serotip tanımlanmıştır. Örneğin; *C.jejuni*'nin O antijenleriyle ilgili 90, kirpik antijenleriyle ilgili 50 serotipi belirlenmiş-

tir. Bununla birlikte bütün serotipleri kapsayan spesifik bir grup antiijeni henüz idantifiye edilememiştir (106,119,126).

Kampilobakter türleri kuruluğa ve donma derecesindeki ısıya dayanamazlar. Sütün pastörizasyonu ve suların klorlanması tüm kampilobakter türlerini öldürmeye yeterlidir. Barsak infeksiyonlarının önemli etkenlerinden biri olan *C.jejuni*; çiğ süt, +4°C'de saklanan su ve bazı besin maddelerinde birkaç hafta canlı kalabilmektedir (119,121,125).

İnsanda hastalık oluşturan en önemli tür olan *C.jejuni* en sık olarak infeksiyöz ishale yol açar. 42°C de daha iyi ürer. Nitratı nitrite redükler. TSI (üç şekerli demirli agar) besiyerinde üremez ve H₂S oluşturmaz. Buna karşılık kurşun asetat kağıdı sıkıştırılmış Brucella agar besiyerinde uçucu H₂S meydana getirerek kağıdın rengini siyahlaştırır. *C.jejuni*'nin diğer türlerden en önemli ayırt edici özelliği, hipuratu hidrolize etmesidir (127). Bununla birlikte yakın zamanlarda yapılan araştırmalarla *C.jejuni* türlerinin %5-10'unun hipuratu hidrolize etmediği gösterilmiştir. *C.jejuni* sefalothin'e dirençli, nalidiksik aside duyarlıdır. Üreaz oluşturmaz (127,129).

İkinci önemli tür ekstraintestinal infeksiyonlara ve sepsise yol açan *C.fetus*'dur. 25-37°C'de iyi, 42°C'de ise zayıf ürer. Nitratı redükte eder. H₂S oluşturma özelliği değişkendir. *C.jejuni*'den önemli farkları; hipuratu hidrolize etmemesi, sefalothin'e duyarlı, nalidiksik aside ise dirençli olmasıdır. Üreaz negatiftir (108,129).

Helicobacter pylori en iyi 37°C'de ürer. Nitrat-negatif, H₂S pozitiftir. Hipuratu hidrolize etmez. Sefalothine duyarlı, nalidiksik aside dirençlidir. En önemli biyokimyasal özelliği üre'yi hidrolize etmesidir. Çabuk üreaz reaksiyonu verir. Bu özelliğinden mide-duodenum

biyopsi materyalinde tarama testi olarak yararlanılır (113,130,131).

C.coli, *C.jejuni*'ye çok benzer. Farkı, hipuratu hidrolize etmemesidir. *C.jejuni* türlerinin %5-10'u da hipuratu hidrolize etmediğinden, şüpheli durumlarda spesifik antiserumlarla serotiplendirme ya da DNA hibridizasyon tekniğiyle tür düzeyinde idantifikasyona gidilir (125,127,128,132,138).

C.laridis hipuratu hidrolize etmez. Sefalothin'e ve nalidiksik aside dirençlidir (134).

C.hyointestinalis 37°C'de ürer, 42°C'de üremez. Hipuratu hidrolize etmez. Sefalothin'e duyarlı, nalidiksik aside dirençlidir (135).

C.upsaliensis 37°C'de iyi, 42°C'de zayıf ürer. H₂S oluşturur. Nitratı, nitrite redükler. Sefalothin'e ve nalidiksik aside duyarlıdır (119).

C.cinaedi 37°C'de ürer. Hipuratu hidrolize etmez. Sefalothin'e duyarlı, nalidiksik aside dirençlidir (136).

C.fennelliae 37°C'de ürer, 42°C'de üremez. Uçucu H₂S oluşturur. Sefalothin'e ve nalidiksik aside duyarlıdır (136).

Buraya kadar kısaca bahsedilen tür düzeyindeki ayırt edici özellikler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Hem barsak infeksiyonuna hem de sistemik infeksiyonlara yol açan *Campylobacter* türleri; *C.jejuni*, *C.fetus*, *C.coli*, *C.laridis*, *C.fennelliae* ve *C.cinaedi*'dir (119).

Sadece barsak infeksiyonuna yol açan *Campylobacter* türleri; *C.upsaliensis*, *C.cryaerophila*'dır (119).

Sadece ekstraintestinal infeksiyonlara neden olan *Campylobacter* türleri; *C.hyointestinalis*, *C.sputorum*'dur (119).

Helicobacter pylori, ne infeksiyöz ishale, ne de sistemik infeksiyona yol açar. Lokal hastalık yapıcı etkisi olup, peptik ülser ve nonspesifik gastrit etyolojisinde rol oynamaktadır (119).

Tablo 8: Campylobacter cinsinden mikroorganizmaların tür düzeyinde ayırtedici özellikleri

T ü r	<u>Üreme ısısı</u>			Nitrat redüksiyonu	<u>H₂S oluşumu</u>			<u>Antibiyotik duyarlılığı (30 ug Disk)</u>		Üreaz	19 karbonlu yağ asidi redüksiyonu
	25°C	37°C	42°C		tsi agar	Kurşun asetat kağıdı	Hipurat hidrolizi	Sefalotin	Nalidiksik asit		
C.jejuni	-	+	+	+	-	+	+	Di	Du	-	+
C.fetus ssp.fetus	+	+	D	+	-	D	-	Du	Di	-	-
C.coli	-	+	+	+	D	+	-	Di	Du	-	+
C.laridis	-	+	+	+	-	+	-	Di	Di	-	-
C.hyointestinalis	D	+	D	+	+	+	-	Du	Di	-	-
C.upsaliensis	-	+	+	+	-	+	-	Du	Du	-	-
C.cinaedi	-	+	-	+	-	+	-	Du	Du	-	-
C.fennelliae	-	+	-	-	-	+	-	Du	Du	-	-
Helicobacter pylori	-	+	D	-	-	+	-	Du	Di	+	+

D: değişken; Du: duyarlı; Di: Dirençli.

● Epidemiyoloji

Kampilobakteriyöz, doğada yaygın bir "zoonoz"dur. Çeşitli kampilobakter türleri sığır, koyun, keçi, kedi, köpek, kemiriciler ve kanatlı hayvanların barsak flora üyesidir. C.jejuni'nin çok çeşitli rezervuarlarının bulunmasına karşılık C.coli ve C.hyointestinalis domuz barsağında, C.upsaliensis köpekte, C.fetus ise daha çok koyun, sığır ve domuzların barsak florasında bulunur (108,117,121).

Hayvanlarda primer kampilobakter infeksiyonları erken yaşlarda görülür. İnfeksiyonu geçiren hayvanların çoğunluğu ise hayat boyu taşıyıcı kalır. Bunlarda infeksiyona karşı koruyucu spesifik antikörlerin geliştiği gösterilmiştir (137). İnfekte hayvanların kontamine olmuş etleri, bulaşmada önemli rol oynar (138). Kampilobakteriyozlu hayvanların çıkartıları toprağı, suyu ve besin maddelerini kontamine eder. Böyle besin maddelerinin ve suyun tüketimiyle insanda kampilobakter infeksiyonları meydana gelir. Pastörize edilmemiş çiğ süt içilmesiyle kampilobakteriyöz salgınları bildirilmiştir (122). İshalli kedi ve köpekler infeksiyon oluşumunda vektör rol oynarlar. Bazı sağlıklı kedi, köpek ve kanatlıların da dışkılarıyla kampilobakter çıkardıkları bildirilmiştir. Sporadik insan kampilobakteriyozunun %50-70'inden iyi pişmemiş tavuk eti sorumludur (116,117,125,139).

Meslek hastalığı olarak çiftçilerde ve laboratuvar personeline kampilobakteriyöz meydana gelebilir (140).

Tuvalet eğitimi zayıf olan, eğitim düzeyi düşük kişilerde ve çocuklarda infeksiyon insidansı yüksektir. Asemptomatik kampilobakter taşıyıcısı olan besin endüstrisi çalışanlarının da bulaşmadaki rolü gözardı edilmemelidir.

Annede asemptomatik kampilobakter infeksiyonu varsa, çocuğa perinatal bulaşma olabilir. İntrauterin ve

doğum sonrası erken dönemde de anneden çocuğa infeksiyon geçebilmektedir (141,142).

Kampilobakter ile kontamine olmuş kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile mevdana gelen kampilobakter infeksiyonları bildirilmiştir (143).

C.jejuni infeksiyonları yılın her döneminde görülürse de yaz ve sonbahar başında en yüksek sıklığa ulaşır. C.fetus da mevsimsel özellik gösterir, ama bu özellik C.jejuni'deki kadar belirgin değildir. Tropik kuşakta yağmurlu dönemlerde kampilobakteriyoz sıklığı artar (117).

Barsak infeksiyonlarında C.jejuni izole edilme sıklığı Salmonella ve Shigella cinsinden mikroorganizmalarla eşdeğer düzeydedir. Tanı yöntemlerinin gelişmesi ve yeni tekniklerin rutin incelemeler arasına sokulması izolasyon oranını C.jejuni lehine artırmaktadır (106,107,144).

Kampilobakteriyoz tüm yaşlarda görülür ve her iki cinsi eşit olarak tutar. Kitle taramalarında 1 yaşın altında ve 15-30 yaş arasında insidansın en yüksek olduğu gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde ilk 5 yaşta infeksiyon daha sık ve semptomatik, daha ileri yaşlarda ise genellikle asemptomatiktir. C.jejuni turist ishalinin de önemli etkenlerinden biridir (119,145).

● Patogenezi:

Kampilobakteriyoz meydana gelebilmesi için mide-asit bariyerini geçip, ince barsağa ulaşan mikroorganizma sayısı ve konağın bağışıklık durumu önemlidir. İnkübasyon süresi 1-7 gündür ve yutulan mikroorganizma sayısı ile ilişkilidir. Çoğu hastada temastan 2-4 gün sonra infeksiyon ortaya çıkar. 500 mikroorganizma ile de infeksiyon oluşturulmuşsa da 10.000'den az sayıda bakteriyle genellikle infeksiyon meydana gelmez. Salmonella'lar gibi

C.jejuni de HCl'e duyarlıdır. Süt, yağlı gıda ve antasitler gastrik asid bariyerini zayıflatır. Böylece az sayıda kampilobakter ile de infeksiyon oluşur.C.jejuni safrada üreyebilme özelliğine sahiptir.Jejunum, ileum ve kolonu tutar. Duodenumda bile lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir (119,121). C.jejuni ile infekte dokuda hiperemi ve ödem ile birlikte eksüdatif enterit görünümü vardır. Rektosigmoidoskopi sırasında alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde; lamina propria'da nötrofil lökositler, eozinofil lökositler ve mononükleer lökositlerin yer aldığı iltihabi infiltrasyon izlenir. Barsak epitelinde dejenerasyon, atrofi, mukus tabakası kaybı, epitelyal glandlarda kriptik abseler ve mukozal ülserasyonla kendini gösteren nonspesifik enterokolit meydana gelir. Biyopsi bulguları ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile karışabilir. Kampilobakteriyozlu hastalarda biyopsi bulguları Salmonella, Shigella cinsinden bakterilerle meydana gelen enterokolit ile benzerlik gösterir. Sigmoid kolon ve rektum tutulumunun yanı sıra terminal ileit de görülebilir.

Konak faktörlerine bağlı olarak tek bir kampilobakter suşu çok çeşitli klinik belirti ve bulgulara yol açabilmektedir. Kampilobakterlerin doku invazyonu ile infeksiyon meydana getirme özelliği biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesi ile kanıtlanmıştır (146). Campylobacter cinsinden mikroorganizmaların liposakkarit yapısındaki dış membranı endotoksik aktiviteye sahiptir. Ayrıca ekstraselüler toksinleri ve sitopatik enzimleri de bulunmaktadır. C.jejuni kirpikleri ile barsak epiteline tutunarak kolonize olur (146,147).

Gelişmiş ülkelerde kampilobakteriyozlu hastalar 2-3 hafta boyunca dışkı ile mikroorganizma çıkarır. Konvalesan dönemde dışkı ile mikroorganizma atımı üç aya kadar uzayabilir. Gelişmekte olan ülkelerde ise konvalesan dö-

nemde bakteri ekskresyonu daha kısa sürelidir. Bunun nedeni toplumda yaşla artan yaygın bağışıklık gelişmesidir (145,148).

Kampilobakteriyoz seyrinde bazen bakteriyemi de görülür. Bu sırada sistemik infeksiyon bulgularının olması şart değildir. Bakteriyemili hastalarda en sık C.fetus izole edilir. Seyrek de olsa C.jejuni de izole edilmiştir(149).C.fetus serumun bakterisid aktivitesinden etkilenmez.Bu bakterinin bir çeşit kapsül vazifesi gören "S" proteini vardır. Bu protein, komplemanın C3b fraksiyonunun mikroorganizmaya bağlanmasını önler. Böylece bakteri fagositoz ve serumun bakterisidal aktivitesinden korunmuş olur. Bu nedenle "S" proteini olmayan türlerle bakteriyemi olmadığı kabul edilmektedir. C.fetus en önemli virulans faktörü olan "S" proteini nedeni ile ekstraintestinal infeksiyonlara ve sepsise yol açmaktadır (108).

● Bağışıklık:

C.jejuni infeksiyonu geçiren hastalarda; spesifik IgM, IgG ve IgA sınıfı antikorlar oluşur. Lokal salgısal immüniteyi sağlayan sekretuar IgA düzeyi barsak salgısında artar. Serumda saptanan spesifik IgA düzeyi ise yaş ile artmaktadır. Bu durum kampilobakter ile tekrarlayan karşılaşmaların göstergesi olarak kabul edilir (125,145). Konjenital ve edinisel hipogamaglobulinemi durumlarında ve HIV infeksiyonu olan kişilerde C.jejuni infeksiyonları ağır seyreder ve tedaviye direnç gösterir. Sağlıklı kişilerin çoğunda infeksiyon kısa sürede kendiliğinden iyileşir. Kansere, diyabet, kronik karaciğer hastalığı bulunan kişilerde ve alkol bağımlılarında C.fetus infeksiyonu oranı yükselmektedir (108,109).

● Klinik Belirti ve Bulgular:

Bütün kampilobakter türlerinin meydana getirdiği barsak infeksiyonları birbirinin benzeridir (119,121).

C.jejuni; barsak infeksiyonlarından en sık izole edilen türdür. İshal başlamadan 12-24 saat kadar önce ateş, baş ağrısı, miyalji ile kendini gösteren prodrom belirtileri olur. Ardından karın ağrısı ile birlikte ishal ortaya çıkar. Dışkı bol sulu ince barsak tipi ishal şeklinde olabileceği gibi, kanlı, müküslü de olabilir. Hastalık genellikle bol sulu ishal şeklinde başlamakta ve kısa sürede dışkı kanlı, müküslü hale gelmektedir. Hastalığın en şiddetli döneminde dışkılama sayısı günde 10 civarında ve tenezm ile birlikte. Karın ağrısı kramp şeklinde olup, dışkılama ile ağrı azalır. Hastaların %80-90'ında şikayetler bir haftadan uzun sürmez. Tedavi edilmemiş hastaların %5-10'unda ise ishal tekrarlar. Ateş 40°C'yi bulabilir. Seyrek de olsa hastalık sırasında toksik megakolon geliştiği bildirilmiştir (119).Kültürün bir kez negatif bulunması C.jejuni infeksiyonunun olmadığını göstermez (121,125). Akut karın ağrısı, başka belirti olmaksızın C.jejuni infeksiyonunun tek semptomu olabilir. Ağrı, sağ alt kadrana lokalize olduğunda, apandisit ile karıştırılır. Ayrıca salmonelloz ve yersinioz seyrinde de benzer şekilde karın ağrısı olabileceği, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ağrının nedeni, mezenterik adenit veya terminal ileit'dir. C.jejuni infeksiyonu kendini sadece alt gastrointestinal sistem kanaması şeklinde de gösterebilir (119).

Yenidoğanda C.jejuni infeksiyonu; intussepsiyonu taklit edecek şekilde bir veya iki kez bol kanlı dışkılama şeklinde görülebileceği gibi, ekstraintestinal infeksiyon şeklinde de ortaya çıkabilir. Ateş paterni tifoyu andırabilir ve febril konvülziyona neden olabilir.

Yaşlılıkta ve süt çocuğu döneminde daha sık olmak üzere, %1 oranında bakteriyemi olur. Az sayıda menenjit ve endokardit vakaları da bildirilmiştir (150). Kaynağı barsaktaki eksüdatif iltihaplı bölgeler olan bakteriyemi, kısa süreli ve iyi seyirli olup genellikle ilave tedavi gerektirmez (119,141).

C.jejuni septik abortusa yol açabilir. İnfeksiyon sırasında akut kolesistit, pankreatit ve sistit görülebilir. Bu komplikasyonlar hematojen yayılım ya da komşuluk yoluyla meydana gelir. HLA-B27 antijeni pozitif kişilerde postinfeksiyöz artrit gelişebilir. Hepatit, interstisiyel nefrit ve Guillain-Barre Sendromu diğer seyrek komplikasyonlar arasındadır. Guillain-Barre Sendromlu hastaların %10-30'unun daha önce C.jejuni infeksiyonu geçirdiği bildirilmektedir (125, 151).

C.fetus ssp.fetus; sepsis ile seyreden sistemik infeksiyona çok seyrek olarak da barsak infeksiyonuna yol açar. İshal aynı C.Jejuni infeksiyonunda olduğu gibidir. Fakat nüks oranı daha yüksektir. C.fetus bazı hastalarda sadece uzun süren ateş ve yaygın kas ağrılarına yol açabilmekte ve herhangi bir infeksiyon kaynağı bulunamamaktadır. C.fetus; endokardit, perikardit ve vasküler nekroz yapabilir. Bakteriyemi sırasında septik tromboflebit görülebilir. Mikotik abdominal aort anevrizmasına yol açtığı da bildirilmiştir(119).Hamilelikte geçirilen C.fetus infeksiyonu %80 oranında düşüğe neden olur. Yenidoğan ve erişkinde C.fetus ile merkezi sinir sistemi infeksiyonları da görülebilir. Beyin-omurilik sıvısında nötrofil lökosit artışı ile karakterize meningoensefalit tablosuna yol açar. Hastalığın seyri sırasında subdural epanşman, apse oluşumu ve subaraknoid kanama görülebilir. Yenidoğanın aksine,erişkinde prognoz iyi olmakla birlikte,nörolojik sekel oranı yüksektir(119,141). C.fetus infeksiyonu sırasında; septik artrit, spontan bakteriyel peritonit, salpin-

jit, akciğer absesi, ampiyem, selülit, üriner sistem infeksiyonu, vertebra osteomyeliti ve kolesistit görülebilir. İltihabi koleksiyon gelişen hastalarda antimikrobik tedavi ile birlikte cerrahi drenaj da gerekir. Böyle hastalarda infeksiyonun uzun sürdüğü ve nükslerin sık olduğuna işaret edilmektedir (108).

C.coli; *C.jejuni*'ye oranla çok seyrek ve daha hafif seyirli infeksiyöz ishale yol açar (125,133).

C.cinaedi ve *C.fennelliae*; eşcinsel erkeklerin dışkılarından izole edilmiştir. HIV infeksiyonu olan hastalarda bu kampilobakter türleri bakteriyemiye neden olabilmektedir (136).

C.upsaliensis; sağlıklı kişilerde hafif seyirli infeksiyöz ishale, immünitesi kırık kişilerde ise bakteriyemiye yol açmaktadır (119).

C.hyointestinalis; immünitesi kırık kişilerde sistemik infeksiyona neden olabilir. Bu bakterinin biyokimyasal özellikleri *C.fetus*'a çok benzer (135).

C.cryaerophila; barsak infeksiyonu olan kişilerin dışkılarından izole edilmekle birlikte, patojen etken olup olmadığı konusunda henüz görüş birliği yoktur (119).

C.fetus ssp. venerealis'in insanda hastalık meydana getirmediği kabul edilmektedir. Bu tür, eşcinsel erkeklerin dışkı kültüründen ve bakteriyel vajinitli kadınların vajina salgısından izole edilmiştir (119).

C.sputorum ssp.sputorum; insan ağız ve barsak florasında bulunur. Akciğer absesinden ve perianal abses materyalinden de izole edilmiştir (119).

C.sputorum ssp.bubulus; koyun ve sığırların barsak flora üyesidir. İnsanda cilt abselerinden ve infekte büllelerden izole edilmiştir (152).

● Tedavi:

Tüm infeksiyöz ishallerde olduğu gibi, C.jejuni infeksiyonunda da sıvı, elektrolit tedavisi büyük önem taşır. Hafif dereceli sıvı-elektrolit kaybında oral rehidratasyon sıvılarının verilmesi yeterli olur. Hastaların yarısından çoğu tedavisiz iyileşir. Yüksek ateş, toksik tablo, kanlı-müküslü ishal, günde 8 kezden fazla dışkılama ve dışkıda fekal lökositlerin varlığında çocuklara oral yolla 30-50 mg/kg/gün dozunda eritromisin başlanması uygundur. Erişkinde eritromisin dozu 4x250 mg/PO/gün şeklindedir. Tedavi 5-7 gün sürdürülür. 72 saat içinde dışkı ile C.jejuni çıkarımının bu tedaviyle tamamen durduğu bildirilmektedir(169).Antibiyotik tedavisinin Salmonella gastroenteritinde olduğu gibi taşıyıcılık durumunun uzamasına yol açma gibi bir sakıncası yoktur.

Erişkin için diğer bir alternatif, günde iki kez 500 mg siprofloksasin'in oral yolla 5-7 gün süreyle uygulanmasıdır (170,171).

Erişkinde tetrasiklin'in günde 2 g dozunda ağız yoluyla verilmesi, üçüncü seçeneği oluşturur (119).

Kampilobakterlerin çoğu penisilin ve ampisilin'e dirençli olduğu için, bu ilaçlar tedavide kullanılmaz. Bununla birlikte, kampilobakterler amoksisilin-klavulanik asit kombinasyonuna duyarlıdır. Metronidazol'e duyarlılık paterni ise değişkenlik gösterir (164,167,172, 173).

C.coli'nin; eritromisin ve tetrasiklin'e dirençli olabileceği bilinmelidir (174).

Barsak motilitesini azaltan ilaçlar mikroorganizmanın barsakta kalış süresini uzattıklarından klinik tabloyu ağırlaştırırlar (119).

Sepsis veya sistemik infeksiyon bulguları gösteren hastalarda; sefotaksim ile gentamisin kombinasyonu veya

kloramfenikol parenteral yolla kullanılır. Böyle hastalarda antibiyotik duyarlık testleri de mutlaka uygulanmalıdır.

Hipogamaglobülinemili hastalarda uygun antibiyotik tedavisi ile birlikte intravenöz gamaglobülin preparatları da kullanılır (109).

C.fetus ssp. fetus'un neden olduğu sistemik infeksiyonlarda; suş ampisilin'e duyarlı ise parenteral yolla ampisilin kullanılır. Aynı bakterinin etken olduğu endovasküler infeksiyonlarda ise ampisilin-gentamisin kombinasyonu 4 hafta süre ile parenteral yolla uygulanır (119).

Kampilobakterlerin neden olduğu merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında intravenöz yolla ampisilin veya kloramfenikol uygulanır. Tedavi süresi 2-3 haftadır (119, 151).

● Prognoz:

C.jejuni infeksiyonlarının prognozu iyidir. Ancak küçük çocuklarda, yaşlılarda ve immünitesi kırık kişilerde ağır seyrederek ölümle sonuçlanabilir. Süt çocuğu döneminde; dizanteriform ishalle birlikte, sıvı ve elektrolit kaybına bağlı ağır dehidratasyon süratle gelişebileceğinden, kayıplar dikkatle yerine konulmalıdır (141).

C.fetus ssp.fetus ise ağır seyirli sistemik hastalık oluşturarak malignite, siroz, diyabet ve immünosüpresyonlu hastalarda ölüme yol açabilir. Böyle hastalarda uygun antibiyotik tedavisine erken dönemde başlanmalıdır (108,129).

HELICOBACTER PYLORI

Bu mikroorganizma önceleri *Campylobacter* cinsi içerisinde *C.pylori* adı altında incelenirken, günümüzde ayrı bir cins olan *Helicobacter* cinsi içinde incelenmektedir (113,114).

H.pylori'nin en önemli rezervuarı insandır. İnsandan-insana bulaşmakta ve infeksiyon insidansı yaşla artmaktadır. 60 yaşa kadar toplumun yarısının bu mikroorganizmayla infekte olduğu kabul edilmektedir (113-115,130).

Helicobacter pylori; kıvrımlı, uzun, sporsuz, hareketli, mikros aerofil şartlarda üreyen, üreaz oluşturan Gram-negatif bir çomaktır (114,131).

Mide antrum ve fundus mukozası üzerindeki mukus tabakada yaşar. Ayrıca ektopik mide mukozasının bulunduğu yerlere ve duodenuma da yerleşir. Mide asidine duyarlı olmakla birlikte mukus tabakası ve bakterinin üreaz aktivitesi onu mide asidinden korur. Son zamanlarda elektron mikroskopu ile yapılan çalışmalarda; invazif özellikte olduğunu düşündüren bulgular da elde edilmiştir. *H.pylori*'nin yerleştiği mukoza bölümlerinde nötrofil lökosit infiltrasyonu da izlenir. *H.pylori*; non-spesifik idyopatik gastritli ve peptik ülserli hastalarda lezyonlu bölgelerden alınan biyopsi materyallerinden yüksek oranlarda izole edilmektedir. Mikroorganizma mide ve duodenuma yerleştikten sonra yıllarca burada kalmakta ve organizmada buna karşı immün cevap gelişmektedir (114,115,130,175).

H.pylori'nin etken olduğu akut infeksiyon, epigastrium ağrısı ve kusma ile başlar. Bu semptomlar birkaç günde yatışır. Fakat hipoasidite uzun süre devam eder. *H.pylori*'nin kronik dispepsi etyolojisinde de rol oynadığı düşünülmektedir (114,115).

Bakteriyolojik tanı için kampilobakter izolasyonunda kullanılan yol aynen izlenir. Çabuk üreaz aktivitesi gösterdiği için, çeşitli duyarlı testlerle araştırılan üreaz oluşumu, tarama yöntemi olarak yararlı bulunmuştur (112,176). C.jejuni'den farklı olarak besiyeri 5-10 gün, 37°C'de inkübe edilir (177).

Histolojik kesitlerin Gram, gümüşleme, Gimza ve akridin oranj yöntemleriyle yapılan boyalı preparasyonlarda etken mikroorganizma görülebilir.

Yeni geliştirilen ELISA yöntemiyle serumda spesifik H.pylori antikorları araştırılır (119).

H.pylori amoksisilin, metronidazol ve bizmut tuzlarına duyarlıdır. Bu tedaviler ile iyi sonuçlar alınmakla birlikte tedavi kesildiğinde semptomlar nüksetmekte ve H.pylori tekrar izole edilebilmektedir. Son veriler; peptik ülserli hastalarda anti-ülser tedavi ile birlikte anti-H.pylori tedavisinin birlikte yapılmasının uygun olacağını göstermektedir (130,179).

Amoksisilin 3x500 mg, metronidazol 3x250 mg ve bizmut tuzları 3x1 ölçek tek tek ya da kombine olarak 4 hafta süre ile kullanılmalıdır.

SALMONELLA İNFEKSİYONLARI

Salmonella cinsinden bakterilerin neden olduğu hastalıklar içerisinde; akut enterokolit, bakteriyemi, lokalize infeksiyonlar ile tifo ve paratifo ateşı yer alır.

Tifo dışı salmonella infeksiyonlarına hem hayvanlarda hem de insanlarda sık olarak rastlanır. İnfeksiyon hayvandan-insana, ya da insandan-insana geçer ve çoğu kez hafif bir hastalık tablosu oluşturarak kısa sürede kendiliğinden iyileşir(180).

● Etyoloji :

Salmonella cinsinden bakteriler; Gram-negatif, aerop veya fakültatif anaerop, kapsülsüz, sporsuz, 2-3x 0.6 µm ebadında, genellikle hareketli bakterilerdir. Basit kültür ortamlarında kolaylıkla üreyen bu bakteriler somatik (O) ve kirpik (H) antijenlerine göre serolojik olarak tiplendirilirler. Buna göre, antijenik olarak birbirinden farklı 2000'den fazla serotip belirlenmiştir. Bazı Salmonella türleri sadece hayvanlarda, bazıları hem hayvanlarda hem de insanlarda, Salmonella typhi ise sadece insanda infeksiyon oluşturur. Salmonella türleri çeşitli antimikrobik ajanlara çoğul direnç geliştirebilir (181).

● Epidemiyoloji:

İnsanlarda salmonella infeksiyonları, kontamine su ve gıda maddelerinin alınması yoluyla meydana gelir. Bazı seyrek durumlarda ise infeksiyon, insandan-insana direkt temas ya da inhalasyon yoluyla da meydana gelebilmektedir. Su ve gıda maddelerini asemptomatik taşıyıcılar ve aktif infeksiyonu olan kişiler kontamine ederler. Ancak, Salmonella cinsinden mikroorganizmaların en önem-

li rezervuarı ve bulaşma kaynağı hayvanlardır. Evde beslenen hayvanlar, çiftlik hayvanları, kanatlılar sürüngenler ve diğer pek çok hayvan türleri salmonella cinsinden bakterilerle infekte olabilir. Salmonellozlu hayvanların et ve çıkartıları ile diğer gıda maddeleri de kolayca kontamine olabilmektedir. Bulaştırmada besin endüstrisi çalışanları ve bunların kullandığı araçlar da önemli rol oynar. Salmonella türleri, yumurta ve yumurtalı gıda maddelerinden sık izole edilir. Yumurtanın kabuğundan ve yumurta akından salmonella cinsinden bakterilerin izole edildiği bildirilmiştir(182).Pişirmek suretiyle Salmonella türleri kolayca ölmekle birlikte, mutfakta kullanılan bıçak, tencere ve mutfak masasından rekontaminasyon yoluyla infeksiyon meydana gelebilmektedir. Ayrıca, ısıнын yeterli yüksekliğe ulaşamadığı kalın et parçası ve hindi gibi besin maddelerinin orta kısımlarında Salmonella'lar canlılıklarını sürdürebilmektedir.Fareler, böcek ve sinekler mekanik olarak besin maddelerini kontamine ederler. Süttozu maya ve diğer bazı hayvan kaynaklı kimyevi maddeler ile hayvan doku ekstraterlerinden hazırlanan ilaçlar infeksiyon kaynağı olabilir. Salmonella cinsinden mikroorganizmaların neden olduğu salgınlarda en önemli kaynak taşıyıcı ya da hasta kişilerin çıkartıları ile kirlenen suların içilmesi veya kullanılmasıdır.

Salmonella infeksiyonlarına en sık yaz ve sonbahar başlarında rastlanır. 9 yaşından küçük çocuklar, erişkinlere göre Salmonella infeksiyonlarına daha duyarlıdır.

● Patogeneze ve Patoloji:

Salmonella türleri ileum ve kolonda çoğalarak lamina propria'da iltihabi reaksiyona yol açarlar. Epiteyal hücrelere penetre olmayan Salmonella türleri kısa süreli ve hafif seyirli incebarsak tipi ishale neden olur. İnvazif karakterli Salmonella türlerinin meydana getirdiği dizanteriform ishalde; dışkıının mikroskopik incelenmesin-

de, iltihabi infiltrasyonun göstergesi olan nötrofil lökositler görülür. Ancak bir istisna olarak, tifo'lu hastanın dışkılarındaki hakim hücre tipi lenfositlerdir. İnfeksiyon sırasında ileum ve kolonda iltihabi infiltrasyon ve ülserasyonun yanı sıra, mezenter lenf nodüllerinde de şişme görülür. Mikroorganizma mukozal ve lenfatik bariyerleri aşarsa, ya geçici bakteriyemi ya da uzun süren bakteriyemi ile birlikte metastatik abseler meydana gelir. Bu hastalık tablolarının oluşması; konağın savunma mekanizmaları ve mikroorganizmanın sayısı ile, başta invazivite olmak üzere sahip olduğu diğer virulans faktörlerine bağlıdır. İnfeksiyon oluşabilmesi için, ortalama 10^6 bakterinin ağız yoluyla alınması gerekir. Ancak, taşıyıcılık durumunda dışkıdaki bakteri sayısı, hastalık halindeki 10-100 kat daha az bulunmuştur(183). Süt çocuğu ve yaşlılık ile kronik hastalıkların varlığında; infeksiyon meydana getiren inokulum dozu daha düşük düzeylere iner. Değişik Salmonella serotipleri değişik şiddet ve natürde infeksiyonlara sebep olur. Örneğin; S.enteritidis serotip anatum'un virulansı düşük olup, ya asemptomatik intestinal infeksiyona, ya da hafif seyirli enterokolite yol açar. S.cholerasuis ise virulansı fazla olan bir bakteridir. Sıklıkla bakteriyemiye, bazen de gastroenterite neden olur. Virulansı orta düzeyde olan S.typhimurium enterokolite neden olmakla birlikte, özel konaklarda kan, idrar ve cerahatten en sık izole edilen ve hastane infeksiyonlarına da neden olan bir bakteridir.

Mide asidi, mukus tabakası ve diğer intestinal savunma mekanizmaları Salmonella infeksiyonu oluşmasını engeller. İntestinal floranın antibiyotiklerle bozulması sırasında Salmonella infeksiyonlarına duyarlık artar. Seyahat öncesi korunmak amacıyla oral antibiyotik uygulanan turistlerde Salmonella infeksiyonları insidansının arttığı gözlenmiştir (184).

Siroz, sistemik lupus eritematozus, lökoz, lenfoma veya başka bir neoplastik hastalığı olanlarda Salmonella bakteriyemisine sık rastlanır. Orak hücreli anemi ve sıtmada da bakteriyemi sık olup, bu hastalarda lokalize infeksiyon ve metastatik abse ile osteomyelit meydana gelme riski yüksektir. Orak hücre anemili hastalardaki osteomyelitinin etkeni alışılmışın aksine S.aureus değil, Salmonella türleridir. Bu durum, immün sistemde, özellikle kompleman sisteminde meydana gelen defekte (C₃ eksikliği) ve multipl infarktlar nedeniyle bozulmuş kemik kan dolaşımına bağlıdır. Anevrizması, hematomu ve tümöral kitlesi olan hastaların lezyonlu bölge dokularından salmonella'lar sık olarak izole edilir.

2-4 aylık süt çocuklarında salmonelloz daha fazla görülür. 5 yaştan sonra infeksiyon sıklığı, erişkin yaştakilerle aynıdır. Yenidoğan ve geriatri servislerinde, immünosüpresyonlu hastalarda; infeksiyon riski daha yüksektir. Bir kez hastane infeksiyonu olarak salmonelloz meydana geldikten sonra, seyrek bir bulaşma yolu olan insandan-insana temas yoluyla yayılmanın da arttığı gösterilmiştir. Salmonella infeksiyonlarının her iki cinsi eşit olarak tuttuğu kabul edilmektedir (185).

S.TYPHI DIŞI SALMONELLA TÜRLERİ İLE MEYDANA GELEN KLİNİK TABLOLAR

● Enterokolit

Salmonella besin zehirlenmesinin neden olduğu ince barsak tipi ishalin tersine, salmonella enterokolitinde ileum ve kolon mukozasında iltihabi reaksiyona bağlı, kalın barsak tipi kanlı-mukuslu ishal görülür. Hastada ateş ve karın ağrısı şikayetleri vardır. İnkübasyon periyodu 8-48 saat arasında değişir. Bulantı ve kusma sık rastlanan başlangıç semptomlarıdır. Ardından, kolik şeklinde karın ağrısı ile birlikte, 3-5 gün devam eden is-

hal başlar. Dışkılama sayısı günde 3-4 kezden 30-40 keze kadar değişir. Başlangıçta üşüme-titremlilik ile yükselen ateş, hastalık boyunca 38-39°C arasında seyreder. Fizik muayenede, barsak hareketlerinde artma ve abdominal duyarlılık saptanır. Seyrek de olsa, "rebound" fenomeni ile birlikte artmış karın duyarlılığı da görülebilir ve lokalizasyon uyuyorsa, akut apandisit ile karıştırılır. Hastaların çok azında ateş ve ishal iki haftaya kadar uzayabilmektedir.

Isıya dayanıksız enterotoksin ile *S.dysenteriae* tip 1'inkine benzer toksin oluşturduğu gösterilen *Salmonella* türleri, aynı zamanda invazyon özelliğiyle de ishal meydana getirmektedir.

Lökosit sayısı genellikle normal olmakla birlikte, az sayıda hastada orta dereceli lökositoz görülür. Dışkı ile bakteri atımı ortalama iki hafta sürmekte, vakaların %10-15'inde ise basil çıkarma dört haftaya kadar uzayabilmektedir. Hastalığın akut döneminde, dışkının 1 gramında 10^6 - 10^9 bakteri bulunur. Çok nadir durumlarda, çocuk ve yaşlı hastalar iki ay hattâ altı ay kadar dışkı ile bakteri çıkarmaya devam edebilir. Kronik taşıyıcılık denebilmesi için primer hastalığın üzerinden 1 yıl geçtikten sonra bile dışkı kültürünün pozitif olması gerekir. Safra kesesi portörlüğünün sık görüldüğü *S.typhi* dışındaki *Salmonella* türleri için kronik taşıyıcılık oranı ihmal edilecek derecede düşük düzeydedir (186).

● Paratifo

S.typhi dışında kalan *Salmonella* türleri tifo semptomlarını daha ılımlı olarak taklid eden paratifo ateşine yol açar. Bütün *Salmonella* türleri paratifoya yol açarsa da, böyle hastalardan en sık *S.paratyphi* A ve *S.paratyphi* B izole edilir. Klinik olarak tifodan ayırt edilemeyen paratifoda hastalık süresi daha kısa, ölüm oranı ise daha azdır.

● Bakteriyemi

S.typhi dışı Salmonella türleri uzun süren intermitten karakterde ateş, kilo kaybı ve iştahsızlıkla birlikte, persistan bakteriyemiye yol açar. Gastrointestinal sisteme ait şikayet bulunmayan bu hastalarda dışkı kültürü de genellikle negatif bulunur. Hepatosplenomegali ve belirgin anemi, bu hastalıkta tifoya oranla daha seyrekler.

● Lokalize infeksiyonlar

Salmonella türleri ile oluşan bakteriyemi sırasında; bronkopnömoni, ampiyem, endokardit, perikardit, piyelonefrit, osteomyelit veya artrit şeklinde lokalize infeksiyonlar meydana gelebilir. Daha önceden doku bütünlüğü bozulmuş vücut bölümleri, Salmonella türleri ile meydana gelen lokalize infeksiyonlara predispozisyon oluşturur. Böyle hastalarda 20-30.000/mm³'e ulaşan nötrofilik lökositoz görülür (180).

● Ayırıcı Tanı:

Şigelloz, kampilobakteriyoz, enterotoksijenik ve enteroinvazif E.coli infeksiyonu, amibiyaz, rotavirus ishali ve kolera; salmonelloz ile karışabilir. Gruber Widal aglutinasyon testinde; O antijenine karşı oluşan antikorlarda, başlangıca göre 4 katlık titre artışı saptanması, Salmonelloz tanısında yardımcıdır. Salmonella bakteriyemisinde ve lokalize infeksiyonda, etken mikroorganizma; kandan, cerahatten ve diğer vücut sıvılarından izole edilebilir. Altta yatan kronik bir hastalığı olanlarda ağır seyirli salmonella infeksiyonu insidansının yüksek olduğu hatırlanmalıdır.

● Prognoz:

Salmonella infeksiyonlarının büyük çoğunluğu hafif seyirli olup, mortalite oranı çok düşüktür. Ancak; süt

çocukları, yaşlı kişiler ve immünosüpresyonlu hastalar dikkatle takip ve tedavi edilmelidir. Bu hastalarda, dehidratasyon ve asidoz riski de yüksektir. Tifo dışı Salmonella türlerinin meydana getirdiği enterokolitte, genellikle koruyucu bağışıklık gelişmez.

● Tedavi

Öncelikle dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları düzeltilir. Antimotiliter ilaçlar ve antimikrobik tedavi; hastalığın süresini uzattığı, komplikasyonlara ve taşıyıcılığa yol açtığı için uygulanmamalıdır. Sistemik bulgularla seyreden; bakteriyemi, paratifo ateşi ve lokal infeksiyonlar kloramfenikol ile tedavi edilir. Kloramfenikol dozu; kilo başına 50 mg/gündür. Tedavi 2 hafta sürdürülür. Semptomlar genellikle 4-6 günde yatıştır. Bu dönemden sonra, kloramfenikol dozu; 30 mg/kg/gün'e düşürülür. Salmonella türlerinin neden olduğu iltihabi koleksiyonlarda, kloramfenikol tedavisi yanında cerrahi drenaaj da uygulanmalıdır.

Salmonella osteomyelitinde ve 2 haftadan fazla tedaviye ihtiyaç gösteren persistan infeksiyonlarda; izole edilen suş da duyarlı ise, ampisilin tercih edilir. Duyarlı suşların neden olduğu intravasküler Salmonella infeksiyonlarında da ampisilin kullanılmalıdır. Ampisilin dozu; 100 mg/kg/gün şeklinde, 6 saat arayla, intravenöz yolla uygulanır. Ampisilin ve trimetoprim-sulfametoksazol'e dirençli suşlar için, siprofloksasin kullanımı ile iyi sonuçlar bildirilmiştir (187).

Konvalesan dönemde dışkı kültürü pozitif olan vakalarda ve asemptomatik intestinal infeksiyonda, antibiyotik kullanımı endikasyonu yoktur. Özellikle S.typhimurium, seyrek olarak da diğer Salmonella türlerinde; transfer edilebilen çoğul antibiyotik direnci gelişmesi, önemli

bir klinik ve epidemiyolojik problemdir. Bu durum, bilinçsiz antibiyotik kullanımı ile yakından ilgilidir. Kloramfenikol'e direnç söz konusu olmasa bile ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol ve tetrasiklin'e gidecek artan oranlarda direnç bildirilmektedir. Hayvanlarda ticari amaçla tetrasiklin gibi antibiyotiklerin kullanılması dirençin yayılmasına neden olmaktadır (188).

● Korunma:

S.typhi dışındaki Salmonella türleri için etkili bir aşı yoktur. Ayrıca, profilaktik antibiyotik kullanımı da zararlıdır. Salmonelloz ile mücadelede; besin endüstrisinin personel ve araç yönünden denetlenmesi, sanitasyon koşullarının iyileştirilmesi ve kişisel hijyen kurallarına uyulması önemlidir. Besin maddelerinin uzun süre oda ısısında tutulması ve kısa süre ısıtıldıktan sonra yenmesi, Salmonella gastroenteritine zemin hazırlar. Hastane personeli de başta el yıkama olmak üzere diğer hijyen kurallarına uymalıdır.

T İ F O

S.typhi'nin etken olduğu tifo; sadece insanlara özgü, sistemik bir hastalıktır. Sık rastlanan semptom ve bulguları; ateşin yanısıra başağrısı, apati, halsizlik, öksürük, splenomegali, döküntü ve lökopenidir. Tifo tedavi edilmediği takdirde, uzun seyirli ciddi bir infeksiyondur (189).

● Etyoloji :

Tifonun etkeni olan S.typhi; Gram-negatif, aerop veya fakültatif anaerop, kapsülsüz, sporsuz, 2-3 µm x 0.6 µm çapında, hareketli bir mikroorganizmadır. Faj tiplendirmesiyle, 80'den fazla farklı S.typhi suşu belirlenmiştir.

● Epidemiyoloji

Tifonun kaynağı ya hastalığı geçirmekte olan kişiler ya da taşıyıcılardır. Tifolu hastalar dışkı ile ve daha az oranda idrar ile basil çıkarırlar. Ayrıca; kusmuktan, solunum sekresyonlarından ve cerahatten de etken izole edilebilir. Bulaştırmada önemli rol oynayan kronik taşıyıcıların dışkılarının 1 gramında 10^6 veya daha fazla bakteri bulunur. İnsan çıkartılarıyla kontamine olmuş su ve besin maddeleri infeksiyonun başlıca kaynağıdır. Böcek ve sinekler hastalığı mekanik yolla yayarlar. Deniz ürünlerinden bulaşan tifo vakaları da bildirilmiştir (190). Sosyoekonomik durumu iyi, alt yapı sistemleri düzgün ülkelerde sporadik ve epidemik tifo insidansı düşüktür. Tifo her iki cinsi eşit olarak tutarsa da, kronik taşıyıcılık oranı kadınlarda daha yüksektir. Kronik taşıyıcıların çoğunluğu 50 yaşın üzerinde olmakla birlikte, akut infeksiyon 30 yaşın altında daha sıktır. Tifonun epidemilere yol açtığı ülkelerde, yaz mevsiminde hastalık en yüksek düzeye ulaşır. Gelişmiş ülkelerde ise mevsimsel farklılık gözlenmez.

● Patogenez ve Patoloji

S.typhi'nin giriş kapısı, gastrointestinal kanalın jejunum bölümüdür. Az sayıdaki S.typhi ağız yoluyla alındığında mide asidi ile kolayca elimine edilir. Ancak, mide ve intestinal mukoza bariyerlerini aşabilen bakteri süratle çoğalır ve bölgesel lenfatiklere geçer. Burada fagosit edilen etkenin intrasellüler özelliği nedeniyle canlılığı devam eder. Bazı bakteriler lenfatiklere uğramadan da direkt kan dolaşımına katılarak, geçici bakteriyemi oluşturabilmektedir. Sistemik dolaşıma katılan bu bakteriler; karaciğer, dalak, kemik iliği ve lenf gangliyonlarındaki retikuloendotelial hücreler tarafından fagosit edilir. Bu safhada da, bakterinin intrasellüler özelliği nedeniyle, hücre içinde çoğalması devam etmektedir. Bakterinin ikinci kez kan dolaşımına karışmasına kadar geçen bu süre, hastalığın inkübasyon dönemidir. İkinci bakteriyemiden sonra, safra yolları ile gastrointestinal sisteme S.typhi atılımı artar. Böylece silik ya da asemptomatik kolesistit bulgularına rağmen, safra kesesi infeksiyonunun devamı yönünde kısır bir döngü oluşur.

Hastalık sırasında, retikuloendotelial sistemin büyük mononükleer hücreleri prolifer olmaya devam eder. İntestinal kanaldaki lenfoid dokuların, özellikle de terminal ileumdaki peyer plaklarının tutulumu ile, bu bölgelerde nekroz ve ülserasyonlar meydana gelir. Nekroz ve ülserasyon, mukoza ve submukoza tabakasını aşip müköler tabakayı da geçerse perforasyona, damarları aşındırırsa intestinal kanamaya yol açar. Komplikasyon olmadığı takdirde intestinal lezyonlar iz bırakmadan ve darlığa yol açmadan iyileşir.

Hastalık sırasında karaciğer büyür ve hepatositlerde bulanık şişme ile karakterize fokal nekroz alanları görülür. Dalak ve lenf nodülleri büyür. Tifo sırasında

mononükleer hücre infiltrasyonu gösteren makülopapüler deri lezyonları (taş roze), bronşit ve pnömoni görülebilir.

İnfektif dozu ortalama 10^7 'dir. Vi antijenine sahip S.typhi suşları serumun bakterisid aktivitesi ve fagositozdan korunduğu için daha virulandır. Ayrıca, normal bakteri florası antibiyotik kullanımı ile bozulduğunda tifoya duyarlılığın arttığı gösterilmiştir (191).

S.typhi'nin lipopolisakkarit yapısındaki endotoksinleri hastalığın patogenezinde önemli rol oynar. Tifo geçirmekte olan ve yalnızca endotoksin verilen kişilerde; ateş, baş ağrısı, miyalji, iştahsızlık, kusma, trombositopeni ve lökopeni görülmektedir. Tifoda hücre sel immünitenin de önemli rol oynadığı düşünülmektedir (192).

● Klinik belirti ve bulgular:

Kuluçka dönemi genellikle 8-14 gündür. Tedavi edilmeyen hastalarda, tifo; 9 hafta veya daha fazla sürerse de, ortalama süre 4 haftadır. En erken belirti olan ateşin yanı sıra; iştahsızlık, bitkinlik, dalgınlık, miyalji gibi semptomlar yavaş yavaş belirginleşir. Frontal bölgeye lokalize, devamlı baş ağrısı önemli bir semptomdur. Hastaların 2/3'ünde bronşiti taklid eden nonproduktif öksürük görülür. %10 hastada burun kanaması mevcuttur. Hastaların çoğu karın ağrısı ve karında dolgunluk hissinden şikayet eder. Önceleri kabızlık değişmez bir semptom olarak gösterilmişse de, vakaların %20-50'sinde orta şiddette ishal görülür (193). İkinci haftada ateş devamlı hale gelir. Bu dönemde hasta kendini daha kötü hisseder. Ayrıca ikinci haftada önemli derecelere varan uyanıklık kusuru, hatta delirium bile görülebilir. Karın ağrısı ve distansiyon artar. Kanlı-mukuslu ishal de ikinci haftada daha sıktır. Üçüncü haftada ateş yine yüksektir, hasta bitkin durumdadır. Bu haftanın

sonunda ateş yavaş yavaş düşmeye başlar ve dördüncü haftanın sonunda normal düzeye iner.

Birinci haftada yegâne fizik bulgu karın distansiyonu ve alt kadranda palpasyonla duyarlık saptanmasıdır. İkinci ve üçüncü hafta klasik tifo tablosunu yansıtır. Bu dönemde mental konfüzyon ve ateş-nabız diskordansı mevcuttur. Akciğerlerde kaba ronküsler ve krepitan raller işitilir. Karın palpasyonu ağrılıdır ve distansiyon kolayca farkedilir. %40-75 vakada splenomegali bulunur. Karın üst bölümünde görülen tipik makülopapüler döküntüler de bu dönemin önemli bir bulgusudur.

Ateş azaldıkça hasta kendini iyi hisseder. İyileşme 1 ay veya daha uzun sürede tamamlanır.

● Laboratuvar bulguları:

Hastalık seyri sırasında normokrom-normositer anemi gelişir. Anemi; intestinal hemoraji komplikasyonu gelişirse daha belirgin hale gelir. Hastaların çoğunda, genellikle $2500/\text{mm}^3$ 'ün altına inmeyen lökopeni mevcuttur. Az sayıda hastada hafif dereceli lökositoz da görülmüştür. Ateşli dönemde proteinüri saptanabilir.

Birinci haftada vakaların %90'ında kan kültüründen *S.typhi* izole edilir. Bu oran, üçüncü hafta sonunda %50'ye düşer. Etken mikroorganizma rozeol kazıntı kültüründen ve kemik iliğinden de izole edilebilir. Üçüncü ve dördüncü haftada daha sık olmakla birlikte, hastalığın tüm dönemlerinde dışkıdan tifo basili üretilebilir. İdrar kültürü pozitifliği ise, üçüncü haftada %25 civarındadır. Hastalığın üçüncü ayında, vakaların %5-10'u dışkı kültüründe pozitif sonuç verir. Vakaların %3'ünün ise, kronik taşıyıcı olarak kaldığı gösterilmiştir (193). Kronik taşıyıcılarda mikroorganizma kaynağı safra kesesidir. Böyle hastalarda, safra kesesi taşı da koinsidans olarak bulunabilir. Kronik taşıyıcılık oranı erişkin kadınlarda en yüksek düzeydedir.

Gruber Widal reaksiyonu 14.günden itibaren pozitifleşir. Üçüncü haftada ise, O antijenine karşı en yüksek antikor titresi saptanır. Testin tekrarıyla, antikor titresinde başlangıca göre önemli bir yükseklik saptanması tanıda çok yardımcıdır.

● Ayırıcı Tanı:

Uzun süreli, nedeni belirlenemeyen ateşe yol açan hastalıkların tümü, tifo ile ayırıcı tanıya girer. Tifoda dudak herpesi çok seyrekler. Varlığında başka hastalıklar düşünölmelidir. Sistemik infeksiyon bulguları veren diğer Salmonella türleri ile tüberküloz, bruselloz, şigelloz, malarya, bakteriyel pnömoniler ve lenfomalar ayırıcı tanıya alınmalıdır. Kesin tanı; etkenin kan, dışkı, idrar, balgam veya pürülan materyalden izolasyonu ile konur.

● Komplikasyonlar:

İntestinal hemoraji hastalığın ikinci ve üçüncü haftalarında görülür. Hastaların %10-20'sinde kanama, dışkıda bol miktarda taze kan görülmesi ya da melena şeklinde kendini belli eder. Hastaların çoğunda, dışkıda benzydın reaksiyonu (gizli kan) pozitiftir.

İntestinal perforasyon da ikinci ve üçüncü haftalarda olur. En ciddi komplikasyon olan perforasyon, vakaların yaklaşık %1'inde gelişir. Perforasyon yeri ise genellikle terminal ileumdur. Birkaç kez tekrarlayan kanamadan sonra perforasyon riski daha da yükselir. Belirtiler; akut karın ağrısı, yaygın müsköler defans ve rijidite ile ardından gelişen yaygın peritonit halidir.

Seyrek olarak femoral ven trombofilebiti ve serebral tromboz gelişir. Akut kolesistit ve pnömoni diğer komplikasyonlar arasındadır. S.typhi'nin bizzat kendisi

pnömoniye yol açabileceği gibi, S.pneumoniae ve diğer bakterilerle meydana gelen pnömoni de koinsidans olarak görülebilir. S.typhi bakteriyemisi sırasında; osteomiye-lit, menenjit, endokardit veya abse oluşumu gibi herhangi bir organ veya dokuda lokalize infeksiyon gelişebilir. Tifonun akut döneminde; toksik miyokardit, akut dolaşım yetersizliği, hiperpireksi ve ensefalopati görülebilir. Hastalık sonrasında saç dökülmesi meydana gelebilir. Gebeliğin ilk üç ayında tifo nedeniyle düşük oranı yüksektir.

Tedavi edilmeyen hastaların %10'unda hastalık kendiliğinden düzeldikten 1-2 hafta sonra nüks görülür. Kloramfenikol kullanımı ile nüks oranı biraz daha artar. Antibiyotik tedavisi bittikten ortalama 2 hafta sonra nüks görülmekte fakat semptom ve bulgular daha ılımlı olmaktadır. İkinci ve üçüncü nükslerin bile ortaya çıktığı tifo vakaları bildirilmiştir (193).

● Kronik taşıyıcılık

Safra kesesinde persiste eden infeksiyona bağlı kronik taşıyıcılık oranı %3 civarındadır. Schistosoma haematobium infeksiyonu ve tifonun birlikte endemik olarak bulunduğu bölgelerde üriner sistem taşıyıcılığı da sıktır.

● Bağışıklık:

Tifo genellikle hayat boyu süren bağışıklık bırakır. İkinci defa infeksiyon meydana gelmesi ihtimali düşüktür. Primer infeksiyon sonrasında gelişen immünite, S.typhi ile tekrarlayan karşılaşmalarda koruyucu rol oynar.

● Prognoz:

Antibiyotik öncesi çağda komplikasyonlar nedeniyle genellikle %10 civarında olan ölüm oranı, antimikrobik

ilaçların, özellikle kloramfenikolün devreye girmesiyle %1-2'lere düşmüştür. Bununla birlikte, ciddi bir hastalık olan tifo hastane şartlarında ve antibiyoterapi ile destekleyici tedavi birarada yürütülerek tedavi edilmelidir.

● Tedavi:

Tifo tedavisinde kloramfenikol; 1950'li yıllarda olduğu gibi, bugün de ilk seçilecek ilaçtır. Kloramfenikole direnç dikkate alınmayacak kadar düşük düzeydedir. Kloramfenikol dozu; 50 mg/kg/gün'dür. Oral yolla ve 4 eşit dozda verilir. Ateş düşünce doz; 30 mg/kg/gün şeklinde azaltılır ve 14 güne tamamlanır. Ateş genellikle 3-5 günde normale döner. Kloramfenikol tedavisi sırasında bile hemoraji ve perforasyon komplikasyonları gelişebilir. Tedaviye cevap, antibiyotiğin başlama dönemi ve mikroorganizmanın virulansı ile ilgilidir. Kloramfenikol tedavisi kronik taşıyıcılık insidansını azaltmaz. Tifo nüksettiği takdirde aynı tedavi yeniden uygulanır (194).

Tifo tedavisinde ampisilin, kloramfenikol'den daha az etkili bulunmuştur. Hastaların bir kısmı ampisilin tedavisine ilk 5 günde cevap vermezken; ateşli dönem de kloramfenikol uygulananlara oranla daha uzun sürmektedir. Nüks ve taşıyıcılık oranları açısından da, ampisilin'in kloramfenikole üstünlüğü yoktur. Ampisilin; 60-100 mg/kg/gün dozunda uygulanır. Tedavi 6 saatte bir intravenöz yolla yapılmalıdır.

Gastrointestinal kanaldan emilimi çok iyi olan amoksisilin; 50-75 mg/kg/gün olarak, 6 saat arayla ve oral yolla uygulanır.

Trimetoprim-sülfametoksazol ise; özellikle kloramfenikole dirençli *S.typhi* infeksiyonunda ön plana geçer. Tifo tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinler ve florokinolonlar ile iyi sonuçlar bildirilmektedir (195,196).

Toksik tablo içinde bulunan ve 5-6 gün içinde tedaviye cevap vermeyen ağır vakalarda 3 günlük kortikosteroid tedavisinin klinik durumu düzelttiği gözlenmiştir (197).

Perforasyon durumunda vakanın ciddiyeti de göz önünde bulundurularak ya konservatif tedaviye devam edilir ya da erken cerrahi girişim yeğlenir.

Ateşin düşürülmesi için salisilatlar gibi antipiretik ilaçlar kullanımı yerine, mekanik soğutma tercih edilmelidir. Konstipe olan hastalarda; perforasyon riskini arttırdığından, laksatif ilaç kullanımı ve boşaltıcı lavman yapılması kontrendikedir.

Kronik taşıyıcılık durumunda tek başına kolesistektomi ile %85 başarı elde edilir. Ancak, ameliyat öncesi ve sonrası dönemde duyarlı antibiyotiklerin kullanılması ile daha iyi sonuçlar alınmıştır. Safra kesesinde patoloji bulunmayan taşıyıcıların tedavisinde, 6 hafta süreyle ampisilin kullanılır. Kolesistit ya da taşlı kese varlığında; kronik taşıyıcılık tedavisinin ilk seçeneğini kolesistektomi oluşturur.

● Korunma:

Karşıt düşünceler olmakla birlikte, tifo aşısı korunmada etkilidir (192). Bu etki, ağız yoluyla alınan bakteri sayısı ve bakterinin virulansı ile de ilgilidir. Ancak aşının koruyucu etkisi, Gruber Widal testiyle saptanan antikor titreleri ile korelasyon göstermez. Aşı; tifonun endemik olduğu bölgelerde oturanlara, bu bölgelere çalışma veya seyahat amacıyla gidenlere ve laboratuvar personeline uygulanmalıdır. Oral yolla uygulanan daha etkili bir aşı geliştirilmiş ve gelişmiş ülkelerde rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır (198).

ŞİGELLOZ (Basilli Dizanteri)

Şigelloz (basilli dizanteri); *Shigella* cinsi bakterilerle meydana gelen, bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş, kanlı mukuslu ishal ile kendini gösteren akut seyirli bir barsak infeksiyonudur. Hastalık hafif belirtilerle seyredip ayakta geçirilebileceği gibi, yüksek ateş ile birlikte toksik tabloya ya da sıvı ve elektrolit kaybına bağlı ağır dehidratasyona da neden olabilir (199).

● Etyoloji :

Shigella cinsi bakteriler; Enterobacteriaceae ailesi içinde yer alan, aerop ya da fakültatif anaerop, hareketsiz, kapsülsüz, sporsuz, Gram-negatif çomaklardır. İnfeksiyon bu cinsi oluşturan dört tür bakteriden biriyle meydana gelir. Bunlar:

- 1- *Shigella dysenteriae* (A grubu)
- 2- *S.flexneri* (B grubu)
- 3- *S.boydii* (C grubu)
- 4- *S.sonnei* (D grubu)'dur.

● Epidemiyoloji:

Şigelloz; hijyen koşulları kötü olan, özellikle çocuk popülasyonunun yoğun olduğu kalabalık ortamlarda yaşanan toplumlarda önemli bir sağlık problemidir. *Shigella* cinsinden bakteriler hasta ve portörler aracılığıyla çevreye yayılır. Bulaşma fekal-oral yollaadır. Kontamine besin maddeleri ve su kaynakları ile, kontamine eller hastalığın yayılmasına yol açar. Ağız yoluyla 100'den az sayıda mikroorganizma alındığında, hastalık meydana gelebilmektedir. Antibiyotik tedavisi uygulanmamış hastalar 1-4 hafta dışkı ile basil çıkarırlar. Bu süre bazı hastalarda daha da uzayabilmektedir (200).

● Patogenez:

Ağız yoluyla alınan bakteriler mideyi geçtikten sonra ileum ve kolonda kolonize olur. Mikroorganizma mukoza hücrelerine invazyon yaparak epitel içinde çoğalır ve hücrenin harabiyetine neden olur. Böylece kolon mukozasında mikröülserler ve akut iltihabi değişiklikler meydana gelir. Hastalığın klinik seyrini oral yolla alınan bakteri sayısı ile bakterinin virulansı ve invazyon özelliği önemli ölçüde etkiler. Ayrıca, salgısal immünglobülin A'nın neden olduğu lokal immünite de, infeksiyonun sınırlandırılmasında olumlu rol oynamaktadır. Shigella türü bakterilerin lipopolisakkarit yapısındaki endotoksinleri yanında; sitotoksik, enterotoksik ve nörotoksik özellikler gösteren ekzotoksinleri de vardır. Bu ekzotoksinler; barsak lümenine sıvı sekresyonu, hücre harabiyeti ve bazen de nörolojik belirtilere neden olurlar.

● Klinik belirti ve bulgular:

Semptomlar, bakteri alındıktan sonraki 1-7 gün içerisinde ani olarak ortaya çıkar. Hastalık; kramp şeklinde karın ağrısı, bulantı, kusma ile başlar, birkaç saat sonra ateş yükselir. Yaygın kas ağrıları, sırt ve baş ağrısı görülebilir. Bu belirtileri; günde 15-20 kez, te-nezm ile birlikte, genellikle az miktarlarda ishal şeklinde dışkılama izler. İshal kalın barsak tipi ya da mikst tip olup; içinde kan, iltihap ve mukus da vardır. Karın ağrısı giderek alt kadrana lokalize olur. Bu bölgelerde palpasyonla ağrı da mevcuttur. Komplikasyon gelişmediği takdirde, müsküler defans ve peritoneal irritasyon bulguları ortaya çıkmaz. Barsak sesleri artmış olarak işitilir. Hastalık yaşlılarda ve çocuklarda ağır seyreder. Genellikle 3-4 günde ateş düşer. Genel durum düzelir. İshal ve karın ağrısı ise 1-2 haftaya kadar uzayabilir. Proktosigmoidoskopik incelemede; mukozada ödem, hiperemi ve yüzeysel ülserasyonlar görülür. Çocuklarda meninjizm ve konvülsiyonlara yol açabilir.

Böyle vakalarda ateşin yüksek olması da şart değildir. Beyin-omurilik sıvısı incelemesi yapıldığında normal olduğu görülür. İnfeksiyonu takiben periferik nöropati ve Guillain Barre sendromu geliştiği bildirilmiştir. Hematojen yayım çok nadir olup, genellikle malnütrisyonlu çocuklarda görülür. Kan kültürleri de çoğunlukla negatif sonuç verir. Göğüs ağrısı, öksürük, akciğer infiltrasyonu, plevral efüzyon şeklinde solunum sistemine ait semptom ve bulgular görülebilir. Şigellozdan sonra; üretrit, konjunktivit ve artrit ile karakterize Reiter sendromu, nonsüperatif monoartrit, oligoartrit meydana gelebilir. Shigella cinsi bakterilerin etken olduğu üriner infeksiyonlar yanında, çok seyrek olarak şigella meninjitisi de bildirilmiştir (200).

● Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Ateşle seyreden tüm ishal vakalarında şigelloz düşünülmelidir. Dışkı ya sulu ya da şekilsiz yumuşak kıvamlı olup; kan, iltihap ve müküs içerir. Dışkının mikroskopik incelemesinde hakim hücre cinsi polimorf nüveli lökositlerdir. Periferik kanda da lökositoz ve lökosit formülünde sola kayma görülür. İshal ve kusma nedeniyle, serum elektrolit anormallikleri tesbit edilebilir. Kesin tanı dışkı kültürü ile Shigella cinsinden bakterilerin üretilmesi ile konur. Dışkının alındıktan sonraki 30 dakika içerisinde ekiminin yapılması bakterinin üretilme şansını artırır. Gecikme olabilecekse transport besiyeri kullanılmalıdır. Akut dönemde serum antikor düzeylerinde yükselme olmayacağından serolojik incelemelerin, tanı ve tedaviye katkısı olmaz.

● Ayırıcı Tanı:

Campylobacter jejuni infeksiyonu, Salmonella türleri ile meydana gelen enterokolit, enteroinvazif Escherichia coli'nin neden olduğu barsak infeksiyonu,

Yersinia enterocolitica, *Vibrio parahaemolyticus* ishal-leri, *Clostridium difficile*'nin neden olduğu pseudomembranöz kolit, *Entamoeba histolytica*'nin neden olduğu amipli dizanteri ayırıcı tanıya giren hastalıklardır. Amipli dizanteride dışkıda lökosit ya çok az ya da hiç yoktur. Buna karşılık eritrosit hakimiyeti görülür. Klinik tablo da daha yavaş gelişir. Viral gastroenteritlerde ateş pek görülmez. İshal ince barsak tipinde olup mikroskopik incelemede lökosit ve eritrosit saptanmaz.

● Tedavi:

Sıvı ve elektrolit dengesinin düzeltilmesi, tedavinin birinci ve en önemli basamağını teşkil eder Kusması olmayan ve hafif dehidratasyonu olan hastalarda oral elektrolit solüsyonları vermek yeterli olur. Dehidratasyon ileriye ve hasta oral ya da nazogastrik sonda yoluyla sıvı alamıyorsa, intravenöz yolla dengeli elektrolit solüsyonları verilir. Özellikle yaşlı hastalarda ve süt çocuklarında sıvı-elektrolit replasmanı büyük bir dikkatle yapılmalıdır. Hastalık kendi kendine iyi olursa da, antibiyotik tedavisi ateşli dönemi ve dışkı ile mikroorganizma çıkarma süresini kısaltır. Uygun antibiyotikle dışkı kültürü 24-48 saat içinde negatifleşir. Nüks oranı da düşer. Ancak antibiyotik direnci şigelloz tedavisinde önemli bir sorun olduğundan her vakada bakteriyo-lojik inceleme ve antibiyotik duyarlık testi yapılmalıdır. Tedavide ilk seçenek; trimetoprim-sülfametoksazol olup, 12 saat ara ile 160 mg trimetoprim ve 800 mg sülfametoksazol 5 gün süreyle oral yolla uygulanır. Duyarlı suşlar için 50 mg/kg ampisilin 4 dozda verilebilir. Amoksisilin; süratle ve yüksek oranda emilmesi nedeniyle kolona yeterli miktarlarda ulaşamadığından, şigelloz tedavisinde kullanılmamalıdır. Tedavide tetrasiklin de kullanılabilir. Tetrasiklin 8 yaşın altındaki çocuklara, lohusa ve gebe kadınlara verilmez. Son zamanlarda, oflok-

sazin ve siprofloksazin gibi kinolon türevi antibiyotikler kotrimoksazol ve ampisiline dirençli vakalarda başarıyla kullanılmaktadır (201). Motiliteyi azaltan, ishali önlemeye yönelik ilaçlar kontrendikedir. Çünkü; peristaltik hareketler azaldığında, mikroorganizmanın barsak lümeninde kalış süresi uzar. Bu da hastalık tablosunun ve taşıyıcılığın uzun sürmesine neden olur (10). Diyet bol sulu, yumuşak ve posa bırakmayan gıdadan oluşmalıdır. Prognoz çok iyidir. Çok seyrek olarak masif alt gastrointestinal sistem kanaması ve perforasyon görülebilir.

● Korunma:

Bireysel ve toplumsal korunma önlemleri dikkatle uygulanmalıdır. İyi şahsi hijyen, özellikle defekasyon sonrasında el yıkama korunmada önemlidir. Hastanın kullandığı tuvalet dezenfekte edilmeli, hasta kişilerin besin maddeleri ile teması önlenmelidir. Yeterli miktarda temiz su temini ve suların uygun şekilde klorlanması çok önemlidir. Hastanede yatan hastalara, bir kere kullanıldıktan sonra atılan malzemeler ile bakım ve tedavi sağlanmalı, enterik izolasyona dikkat edilmelidir. Sağlık personeli hasta ile temastan sonra ellerini uygun dezenfektan solüsyonlarla yıkamalıdır. Bu önlemler dışkı kültürleri negatifleşinceye kadar sürdürülmelidir.

ESCHERICHIA COLI TÜRLERİNİN NEDEN OLDUĞU İSHALLER

Çeşitli E.coli türleri farklı ishal sendromlarına yol açar. En sık enterotoksijenik E.coli (ETEC) türleri ishal nedenidir. Hem ısıya dayanıksız (LT) hem de ısıya dayanıklı (ST) enterotoksin oluşturan ETEC türleri asemptomatik infeksiyondan koleraya çok benzeyen ishale kadar geniş klinik spektrum gösterir. İnvazyon ve toksin oluşturma yeteneği olmayan enteropatojenik E.coli (EPEC) türleri özellikle süt çocuğu ve küçük çocukta kısa süreli ince barsak tipi ishal etkenidir. Enteroaderan E.coli (EAEC) türleri bütün yaş gruplarında hafif seyirli ishale yol açar. Enteroinvazif E.coli (EIEC) türleri ise kolon mukozasına invazyon yeteneğine sahip olduğundan, şigellozdan ayırdedilemeyen kanlı-mukuslu dizanteriform ishale neden olur. Enterohemorajik E.coli (EHEC) türleri de (O157:H7 serotipi) sitotoksinleri ile kanlı ishal salgınlarına neden olur (202).

● Etyoloji:

E.coli; Enterobacteriaceae ailesi içinde yer alan çoğu hareketli, aerop ve fakültatif anaerop üreme özelliği gösteren Gram-negatif çomaktır. Enteroinvazif E.coli (EIEC) türleri Shigella cinsinden bakterilere benzerlik gösterir. Bu türler laktoz-negatif ve hareketsizdir.

● Epidemiyoloji:

Enterotoksijenik E.coli (ETEC) türlerinin neden olduğu infeksiyöz ishallere, başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere tüm dünyada sık olarak rastlanır. Çocukluk çağı ishalinin ve turist ishalinin önemli etkenlerinden biridir. ETEC ile oluşan su ve besin kaynaklı ishal salgınları görülebilir (203).

Değişik ülkelerde farklı ETEC grupları ishale yol açtığı için spesifik serotiplendirme epidemiyolojik yönden yararlıdır (204).

EIEC'nin neden olduğu, besin kaynaklı salgınlar tüm dünyadan bildirilmekteyse de, bu konuda yetersiz sayıda epidemiyolojik çalışma mevcuttur.

EHEC, özellikle O₁₅₇:H₇ serotipi, kontamine et ve su ile oluşan sporadik salgınlara neden olur.

● Patogeneze ve Patoloji:

E.coli türleri ya invazyon ya da enterotoksin etkisiyle ishale neden olur. EPEC ve EAEC türleri ise ince barsak epitel hücrelerinin fırçalı kenarında bozukluk yaparak ishale yol açar (205).

ETEC türleri sekretuar ishale neden olur. Isıya dayanıksız ve ısıya dayanıklı olmak üzere en az iki farklı toksini vardır. ETEC enterotoksinleri plazmidle ilişkilidir. Bakteri sitoplazmasında her iki toksin için de spesifik plazmidler vardır. Ayrıca bir tek plazmid üzerinde her iki toksinin genleri de bulunabilir.

Isıya dayanıksız (LT) toksin 83.000 dalton molekül ağırlığındadır. Yapısal olarak kolera toksinine çok benzerse de aynı değildir. Bu toksinin de bağlanma yeri barsak epitel hücreesindeki MG₁-gangliosid reseptörleridir. Kolera toksini gibi, ETEC türlerinin LT toksini de adenil siklaz enzimini aktive ederek hücre içinde cAMP birikmesine neden olur. Sonuçta barsak lümenine bol miktarda sıvı-elektrolit sekresyonu olur.

Isıya dayanıklı (ST) toksin, dayanıksız (LT) toksinden oldukça farklıdır. Düşük molekül ağırlıklı olan bu toksin gangliosid reseptörlere bağlanmaz. Çabuk etkilidir. Etkisini guanilat siklaz stimülasyonu yoluyla

yapar. Sonuç olarak barsak lümenine sıvı-elektrolit sekresyonu olur. Ani başlangıçlı, kısa sürede iyileşen ince barsak tipi ishale neden olur.

Bir ETEC suşu her iki enterotoksini birden oluşturabilir. Değişik coğrafik bölgelerde farklılıklar gösteren enterotoksin üretimini plazmidler üzerindeki genetik materyal kontrol eder. Bu genler bakteriyel konjugasyon yoluyla diğer türlere aktarılabilir. ETEC türlerinin bakterinin mukozaya tutunmasını sağlayan, piluslarıyla ilgili kolonizasyon faktörleri de vardır. Bu faktörler de plazmidlerle bağlantılıdır. Tek bir plazmid hem enterotoksin üretimini hem de kolonizasyon faktör antiijenlerini kodlayan genetik materyale sahip olabilir. Bakterinin farklı O, K ve H antijeni taşıyan suşlarının belirli enterotoksinleri oluşturma ve yine belirli kolonizasyon faktör antiijenlerini taşıma özelliği vardır. Bu serotipler spesifik monovalan antiserumlarla aglutinasyon verme özelliğine göre belirlenir.

EIEC türleri; Shigella cinsinden bakterilere çok benzer ve klinik olarak dizanteriform ishale neden olur. Enterotoksin oluşturmayan bu bakteriler büyük plazmidler taşır ve invazyon yeteneğiyle ishal meydana getirir.

EPEC ve EAEC türlerinin enterotoksin oluşturma ve invazyon yapma özellikleri yoktur. İshal oluşturma mekanizmaları ince barsakta kolonizasyon ve adezyonu takiben intestinal mikrovilluslarda harabiyet yapmalarıyla açıklanır (206).

0157:H7 serotipi başta olmak üzere EHEC suşları küçük salgınlar ya da sporadik vakalar şeklinde, ateşle seyreden hemorajik kolite neden olur. EHEC suşlarının oluşturduğu toksin Shigella dysenteriae'nin toksinine çok benzer. Bu toksinin kolon mukoza hücreleri üzerinde sitolitik etkisi vardır. Genellikle kısa sürede iyile-

şen kanlı ishale neden olursa da, EHEC infeksiyonu olan az sayıda hastada "fatal seyirli" hemolitik üremik sendrom" geliştiği bildirilmiştir (207).

● Klinik belirti ve bulgular:

ETEC türlerinin neden olduğu şiddetli ishal; ani başlangıçlı, bol sulu dışkılamayla kendini gösterir. Bazı ağır vakalar kolerayla karıştırılabilir. Koleranın aksine bu hastalarda şiddetli karın ağrısı vardır. Hastalık süresi de koleradan kısadır. Vakaların büyük çoğunluğu 48 saatte kendiliğinden düzelir. Küçük çocuklarda kısa sürede dehidratasyona neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır. Isıya dayanıklı (ST) toksini ile ishale yol açan ETEC infeksiyonunda dışkı volümü daha azdır.

Şigelloza çok benzeyen EIEC infeksiyonunda ateşle birlikte kanlı-mukuslu ishal vardır. Şigellozdan daha hafif seyreder ve kısa sürede kendiliğinden iyileşir.

EPEC türleri en sık süt çocuğu ve küçük çocukta, incebarsak tipi ishale yol açar. EAEC ise bütün yaş gruplarında hafif seyirli, kısa sürede iyileşen bol sulu ishale neden olur.

EHEC türleri geniş spektrumlu hastalık tabloları oluşturur. Bazı vakalarda kısa süreli, sulu kıvamlı dışkılamaya neden olurken, bazı hastalarda şiddetli hemorajik kolite, hatta buna eşlik eden hemolitik üremik sendroma neden olabilir (207). Böyle hastalar, Clostridium difficile'nin neden olduğu psödomembranöz kolitle karıştırılabilir.

● Tanı:

İshal etkeni E.coli türleri diğer normal flora üyesi E.coli türlerinden kültür yöntemleriyle ayrılamaz. ETEC toksinlerini araştırmak için hayvan deneyleri ve

doku kültürü sistemlerine inokülasyon yapılır. ELISA yöntemi doku kültürü yöntemlerinden daha kolay ve daha duyarlıdır. DNA problemleri ile toksin araştırması ise daha iyi sonuçlar vermekle birlikte, az sayıda merkezde uygulanmaktadır.

EIEC türleri laktozu yavaş fermente eder, hareketsizdir ve lizin aminoasidini dekarboksile etmez. Bu bakterinin invazyon özelliği "Sereny" testi ile araştırılır (208). Şüpheli bakteri süspansiyonu tavşan veya kobay konjunktivasına inoküle edildiğinde, 1-3 gün içinde belirgin keratokonjunktivit meydana gelirse Sereny testi pozitif olarak değerlendirilir. EIEC infeksiyonu tanısı için de DNA problemleri kullanılabilir.

EPEC türleri için kesin bir identifikasyon yöntemi yoktur. Şüpheli kolonilerle spesifik antiserumlar karşılaştırılarak serotip belirlenir. EAEC araştırması için DNA problemleriyle yapılan çalışmalar vardır.

EHEC infeksiyonu tanısı için spesifik antiserumlarla lam aglutinasyon testi yapılır. EHEC, O157:H7 serotipi sorbitolü fermente etmediği için, besiyeri olarak laktoz yerine sorbitol içeren MacConkey agar kullanılır.

● Prognoz:

Uygun replasman tedavisi yapılan şiddetli ETEC infeksiyonunda bile mortalite oranı çok düşüktür. Özellikle süt çocuğu döneminde kaybedilen sıvı ve elektrolitler dikkatle yerine konmazsa, ölümlerle sonuçlanabilir. EIEC, EPEC ve EAEC infeksiyonlarında da ölüm oranı çok düşüktür. Bu hastaların hiçbirinde antibiyotik kullanımı endikasyonu yoktur. EHEC infeksiyonu sonrasında çok nadir olarak görülen hemolitik üremik sendromda ise mortalite oranı yüksektir.

● Tedavi:

Dışkı ile kaybedilen sıvı ve elektrolitler ağız yoluyla ya da intravenöz yolla yerine konur. ETEC ishalı genellikle hafif seyirli olduğundan, oral rehidrasyon tedavisi yeterli olur. Tedavide antibiyotiklerin ve antidiyareik ilaçların yeri yoktur.

● Korunma:

ETEC ishalinden koruyucu aşı yoktur. Ancak; canlı oral aşı bulunması için çalışmalar yapılmaktadır. Turist ishalinin önemli etkenlerinden olan ETEC için profilaktik antibiyotik tedavisi de artık önerilmemektedir. En önemli korunma şekli hijyen ve sanitasyon tedbirlerinin yeterince uygulanmasıdır.

Y E R S İ N İ O Z

Yersinia enterocolitica'nın etken olduğu intestinal ve ekstraintestinal infeksiyonlara "Yersinioz" denir. Enterobacteriaceae ailesi üyesi olan *Y. enterocolitica*; genellikle infeksiyöz ishal ve psödoapandisit sendromu şeklinde intestinal infeksiyonlara, bazen de ateş ve sistemik bulgularla seyreden ekstraintestinal infeksiyonlara neden olur (209).

● Etyoloji:

Y. enterocolitica; sporsuz, kapsülsüz, aerop veya fakültatif anaerop üreme özelliği gösteren, 25°C'de hareketli, 37°C'de hareketsiz, küçük, Gram-negatif bir çomaktır. MacConkey, SS ve kanlı agar besiyerlerinde 24 saatte çok küçük koloniler meydana getirir. Besiyerleri 24 saat daha bekletildiğinde koloniler gözle rahat görünür hale gelir. *Y. enterocolitica*'nın 50 serotipi ve 5 biyotipi belirlenmiştir. En sık infeksiyon oluşturan serotipler O₃, O₈ ve O₉'dur. VW antijenleri *Y. enterocolitica*'nın önemli virulans faktörleridir. Patojen suşlar serum kompleman aktivitesine dayanıklılıkları- nın yanında, invazyon yeteneği de gösterirler. Bu suşların insan doku kültürü hücrelerine sitotoksik etkileri vardır. *Y. enterocolitica*'nın virulans karakterleri plazmidlerle ilgilidir. Birçok *Yersinia* türü *E. coli*'ninkine benzer şekilde ısıya dayanıklı enterotoksin oluşturur (210). Bu toksin 22°C'de meydana gelmekte, fakat 37°C'de oluşmamaktadır. Toksinin *Y. enterocolitica*'nın yol açtığı ishaldeki rolü kesin değildir. Diğer Gram-negatif bakterilerde olduğu gibi, *Y. enterocolitica*'nın da lipopolisakarit yapısında endotoksini vardır.

● Epidemiyoloji:

Coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte, *Y. enterocolitica* seyrek rastlanan bir infeksiyöz ishal etkenidir. Tropikal ülkelerde bu oran daha da düşmekte, iklimi soğuk olan İskandinav ülkelerinde ise nispeten daha yüksek oranlarda izole edilmektedir.

Yersinioz her iki cinsi eşit olarak tutar. Çocuklarda infeksiyon oranı daha yüksektir. En sık kontamine su ve besinler aracılığıyla bulaşır. İnfekte hayvan ya da insanla direkt temas ile de hastalık gelişebilir.

Y. enterocolitica'nın doğal rezervuarları; kemiriciler, tavşan, domuz, koyun, sığır, at, kedi ve köpeklerdir. Evde beslenen kedi ve köpeklerin, insan infeksiyonunda önemli rolü vardır. İyi pişmemiş domuz eti de bulaşmada önemlidir. Etken, +4°C'de kolaylıkla üreyebildiğinden buzdolabında saklanan etler, infeksiyon kaynağı olabilir. Çeşitli su kaynaklarından da *Y. enterocolitica* izole edilmişse de, bildirilmiş su kaynaklı infeksiyon sayısı azdır. *Y. enterocolitica* infeksiyonlarına kış aylarında daha sık rastlanır.

● Patogenezi:

Mikroorganizma vücuda sindirim kanalından girer. *Y. enterocolitica*'nın infeksiyöz dozu 10^8 'dir. 4-7 günlük kuluçka dönemini takiben terminal ileumda mukozal ülserasyonlar, peyer plaklarında nekrotik lezyonlar ve mezenter lenf düğümlerinde büyüme meydana gelir. Vakaların çoğunda appendiks, histolojik olarak ya normal, ya da hafif inflamasyonludur. Septisemi meydana gelirse; karaciğer, akciğer ve meninkslerde süpüratif lezyonlar gelişebilir. HLA-B27 antijeni pozitif olan kişilerde, *Y. enterocolitica* infeksiyonu sırasında hipersensitivite reaksiyonuna bağlı reaktif poliartrit görülebilir (211).

● Klinik belirti ve bulgular:

Vakaların 2/3'ünde; ateş, ishal ve karın ağrısı ile seyreden ve 1-3 hafta süren enterokolit meydana gelir. Ağır vakalarda rektal kanama ve ileum perforasyonu görülebilir. Hasta iyileştikten sonra bile, dışkı ile *Y.enterocolitica* atılımı haftalarca sürebilir. Dışkı kanlı-mukuslu olup, mikroskopik incelemede fekal lökositler görülür. Hastaların çoğu 5 yaşın altındadır. Mezenterik adenit ve/veya terminal ileit; ateş, sağ alt kadranda ağrısı ve lökositoz ile seyrettiğinden, bu tablo büyük çocuklarda akut apandisit ile karıştırılır (209).

Erişkin hastaların %10-30'unda diz, ayak bileği, el bileği ve parmak eklemlerini tutan reaktif poliartrit görülür. 2-14 günde kendiliğinden gerileyen poliartrit; HLA-B27 antijeni pozitif olan bazı hastalarda kronik seyretmekte ayrıca klinik tabloya sakroiliit de ilave olmaktadır. Belirgin artriti olan hastalarda bile, sinoviyal sıvı kültürü genellikle negatif sonuç verir. Yine, HLA-B27 antijeni pozitif olan bazı kişilerde; artrit, üretrit ve konjunktivit ile karakterize "Reiter Sendromu" geliştiği bildirilmiştir (212).

Son zamanlarda, *Y.enterocolitica*'nın neden olduğu ateşle seyreden eksüdatif farinjit vakaları da bildirilmektedir. Bu hastaların özelliği, farinjit ile birlikte ishalin görülmesidir (213).

Y.enterocolitica sepsisemisi çok nadirdir ve daha çok diyabet, ağır anemi, hemokromatoz, siroz ve malign tümörü olan kişilerle çok yaşlı hastalarda görülür. Sık kan transfüzyonu yapılan talasemili hastalarda da sepsisemi riski yüksektir. Sepsisemili hastalarda; karaciğer ve dalak abseleri, osteomyelit, yara infeksiyonları veya meninjit gelişebilir. *Y.enterocolitica* etkenli endo-

kardit ve mikotik anevrizma vakaları da bildirilmiştir (214,215).

● Tanı:

Dışkı, mezenter lenf nodülü, farinks sürüntü materyali, periton sıvısı ve kan kültürlerinden *Y. enterocolitica* izole edilebilir. Flora üyesi bakterilerin inhibe edici etkisi nedeniyle dışkıdan etkeni izole etmek zordur. Soğukta zenginleştirme yöntemi ve selektif CIN agara ekim ile başarı şansı artar (216). *Y. enterocolitica* infeksiyonlarının tanısında serolojik testler kullanılabiliirse de; *Brucella*, *Vibrio* ve *E. coli* türleri ile çapraz reaksiyon verebileceğinden, sonuçlar yanıltıcı olabilir. İnfeksiyonun ilk haftalarında hasta serumunda antikor düzeyi yükselir, 2-6 ay sonra ise normale döner.

● Tedavi:

Y. enterocolitica; kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol, piperasilin, 3.kuşak sefalosporinler ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlı; penisilin, ampisilin, karbenisilin ve 1.kuşak sefalosporinlere ise dirençlidir. *Yersinia enterokoliti* genellikle kendiliğinden iyileşen bir infeksiyon olduğundan antibiyotik uygulama endikasyonu tartışmalıdır. Sistemik infeksiyon ve sepsisemide ise mümkün olduğu kadar erken dönemde antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Tedavide gentamisin veya kloramfenikol kullanılır. Ayrıca trimetoprim-sülfametoksazol ve siprofloksasin ile de başarılı sonuçlar alınmıştır (209).

Apendisite benzer semptomları olan çocuk hastalarda *Y. enterocolitica* infeksiyonu kuşkuşu kuvvetli ise, gereksiz bir laparotomi için acele edilmemesi önerilmektedir (217).

Önceleri atipik *Yersinia* türleri olarak nitelendirilen *Y. intermedia* ve *Y. frederiksenii* suşları ile de az

sayıda enterokolit ve yumuşak doku infeksiyonları bildirilmiştir (218).

● Korunma:

Yersinia enterocolitica infeksiyonlarından korunmada hijyen kurallarının uygulanması ve sanitasyon koşullarının düzeltilmesi önemlidir. Etken +4°C'de kolayca ürediğinden, buzdolabında tutulan et ve diğeri besin maddeleri uygun süre ve ısı derecelerinde pişirilerek yenmelidir.

AEROMONAS (A.hydrophila) GASTROENTERİTİ

Aeromonas türleri Vibrionaceae ailesi içinde yer alır. Su kaynaklarında sık olarak bulunan bu bakteriler sürüngen ve balıklarda infeksiyonlara yol açarlar. İnsanda akut gastroenterite neden olan en önemli tür Aeromonas hydrophila'dır. Aeromonas cinsinin diğer 3 türü;

- A.sobria,
- A.caviae
- A.salmonicida'dır.

Aeromonas gastroenteriti ilk kez 1981 yılında tanımlanmıştır. Bu mikroorganizma izolasyon için selektif kültür işlemlerine ihtiyaç göstermekte ve meydana getirdiği infeksiyöz ishalin mekanizması bilinmemektedir. Toprakta ve suda yaygın olarak bulunan Aeromonas türleri ile karşılaşma sonucu insanlarda barsak infeksiyonunun yanı sıra, osteomyelit ve yumuşak doku infeksiyonları da meydana gelir. Aeromonas türleri immünosüpresyonlu hastalarda; sepsis, intraabdominal abse, karaciğer absesi, menenjit, endokardit, osteomyelit, üriner sistem infeksiyonu, aspirasyon pnömonisi ve otitis media ile sirozlu hastalarda; spontan bakteriyel peritonite neden olur (219).

Bu infeksiyonlardan en sık görüleni olan gastroenterit kontamine su aracılığıyla insana bulaşır. A.hydrophila ile %25'e varan oranlarda asemptomatik taşıyıcılık da gösterilmiştir. Özellikle gelişmemiş toplumlarda sağlıklı kişiler arasında, A.hydrophila taşıyıcılığı oranı yüksektir. A.hydrophila ishali en sık yaz aylarında görülür. Vakaların çoğunda; kısa süreli, kendiliğinden iyileşen, incebarsak tipi ishal meydana gelir. Çocuklarda iki haftadan uzun süren ve hastane tedavisini gerektiren ishal vakaları da bildirilmiştir(220).A.hydrophila

gastroenteriti kolera semptomlarını taklit edebilir. Kolera toksinine benzer bir toksin oluşturduğu ileri sürülmüşse de, ishal oluşturma mekanizması kesinlik kazanmamıştır. Ayrıca, ısıya dayanıklı enterotoksini ve hemaglutininleri de vardır.

Kontamine sulardan kaynaklanan yara infeksiyonlarında etken olarak *Vibrio vulnificus* ile birlikte *Aeromonas* türleri de ayırıcı tanıya alınmalıdır.

A. hydrophila; aerop veya fakültatif anaerop üreme özelliği gösteren, hareketli, sporsuz, Gram-negatif bir çomaktır. Kanlı agar besiyerinde hemoliz meydana getirir. *A. hydrophila* gastroenteriti şüpheli hastanın dışkısı, koyun kanı ve ampisilin ilave edilmiş triptikaz soy agar (TSA) besiyerine ekilirse iyi sonuçlar alınır. *A. hydrophila* pozitif-oksidad reaksiyonu verir. Bu test bakteriyi Enterobacteriaceae ailesi üyelerinden ayırmada kullanılır. Dışkıdan; oksidad-pozitif, katalaz-pozitif ve üreaz-negatif bir bakteri izole edildiğinde akla *A. hydrophila* gelmelidir.

A. hydrophila, ampisilin ve üreidopenisilinler de dahil olmak üzere penisilin grubundan antibiyotiklere dirençlidir. Kloramfenikol, trimetoprim-sülfametoksazol, florokinolonlar, aztreonam, aminoglikozid grubu antibiyotikler ve 3. kuşak sefalosporinlere ise duyarlıdır.

Aeromonas türlerindeki beta-laktam antibiyotiklere direnç indüklenebilen beta-laktamazlar aracılığıyla gerçekleşmektedir.

PLESIOMONAS SHIGELLOIDES İSHALİ

Plesiomonas shigelloides, cinsinin tek temsilcisi-
dir ve Vibrionaceae ailesi içinde incelenir. İntestinal
ve ekstraintestinal infeksiyonlara neden olan *P.shigel-*
loides su ve toprakta sık olarak bulunan bir bakteridir.
P.shigelloides'in neden olduğu ishale tropikal ve sub-
tropikal iklim kuşağında daha sık rastlanır. Bulaşma
kaynakları besin, su ve hayvanlardır. Normal kişilerin
%3'ünün barsak florasında bulunan *P.shigelloides*, turist
ishaline de neden olabilir. Koleraya benzer ısıya daya-
nıksız toksin oluşturur. *P.shigelloides*'in infeksiyöz
ishal meydana getirme mekanizması bilinmemektedir. Ge-
nellikle hafif seyirli, kendiliğinden iyileşen, kanlı-
mukuslu ishale yol açar. Mikroskopik inceleme ile dışkı-
da fekal lökositler görülür (221).

P.shigelloides; bakteriyemi, osteomiyelit, septik
artrit, meninjit, endoftalmit, kolesistit ve selülit
gibi ekstraintestinal infeksiyonlara da neden olabilir.
İmmünitesi kırık kişilerde bu risk daha yüksektir.

P.shigelloides; hareketli, fakültatif anaerop, ok-
sidaz-pozitif, Gram-negatif bir çomaktır. Dışkıdan etke-
ni izole edebilmek için, ampisilin ilave edilmiş TSA se-
lektif besiyeri kullanılır. *A.hydrophila*'dan farklı ola-
rak kanlı agarda hemoliz oluşturmaz. Laktoz içeren ayırt
edici besiyerlerinde; şeffaf, renksiz, laktoz-negatif
koloniler oluşturarak ürer.

P.shigelloides; kloramfenikol, tetrasiklin, trime-
toprim-sulfametoksazol, aminoglikozid grubu antibiyotik-
ler, 3.kuşak sefalosporinler ve florokinolonlara duyar-
lıdır. Antibiyotik duyarlık paterni değişebildiği için
izole edilen her suşa antibiyotik duyarlık testi uygulan-
malıdır. *P.shigelloides* suşlarında da indüklenabilen
beta-laktamazlara bağlı artan oranlarda penisilin diren-
ci görülmektedir.

CLOSTRIDIUM DIFFICILE İSHALİ VE PSÖDOMEMBRANÖZ KOLİT

Antibiyotik kullanımı ile ilgili olarak, Clostridium difficile'nin toksini ile oluşan geniş klinik spektrumlu ishal sendromları meydana gelebilir. Bunlardan en ağırı olan psödomembranöz kolit; ateş, toksik tablo ve kanlı-mukuslu ishalle seyreden akut bir kalınbarsak infeksiyonudur (222).

● Etyoloji:

C.difficile; 1.3-1.6 μ m en ve 3-6.4 μ m boyunda, hareketli, sporlu, anaerob koşullarda üreyen, Gram-pozitif bir çomaktır.

● Epidemiyoloji:

İnsanların %2-8'inin normal barsak florasında bulunan C.difficile, antibiyotiklerin çoğuna dirençlidir. Barsak florası antibiyotiklerle bozulduğunda, bu mikroorganizma dominant hale geçer ve diğer flora üyelerinin rekabeti de ortadan kalktığından, dışkının 1 gramında 10^4 - 10^6 gibi önemli miktarlara ulaşır. Bütün antibiyotikler etyopatogeneze suçlanmışsa da psödomembranöz kolit en sık klindamisin ve ampisilin kullanımı sırasında meydana gelir. Bu ilaçların hem oral, hem de parenteral kullanımı sırasında psödomembranöz kolit gelişebilir. İlaçların dozu ve uygulama süresi ile psödomembranöz kolit arasında korelasyon yoktur. İnfeksiyon riski yaş ile artar (223).

● Patogenez ve Patoloji:

Klindamisin verilen deney hayvanlarında enterotoksin oluşturan C.difficile suşlarıyla kalınbarsakta ağır seyirli tiflit meydana geldiği gösterilmiştir. Bakterinin hem buyyon kültürü, hem de hücresiz, sadece toksin içeren filtratı çekuma injekte edildiğinde psö-

domembranlı lezyonların meydana geldiği görülmüştür.

C.difficile'nin A ve B olmak üzere iki toksini vardır. A toksini hem enterotoksik hem de sitopatik etkilidir. B toksini ise güçlü bir sitotoksindir. A toksini akut başlangıçlı, incebarsak tipi ishale neden olur. Koleradan farkı dışkı içeriğindeki protein oranının daha fazla olmasıdır. Hastaların dışkısında aynı anda her iki toksin de saptanabilir. B toksini mukoza epiteline sitolitik etki yaparak iltihabi reaksiyona neden olur. C.difficile'nin neden olduğu en ağır tablo olan psödomembranöz kolitte kolon mukozasında yama görünümünde çok sayıda psödomembranlar meydana gelir. İltihabi hücreler ve fibrinden oluşan bu membranlar, hemorajik inflamasyon gösteren bütünlüğü bozulmuş kolon mukozasına sıkıca yapışıklık gösterir. Daha hafif seyirli vakalarda kolon mukozasının endoskopik görünümü normaldir. Orta seyirli hastalıkta mukozada eritem ve ödem ile karakterize nonspesifik kolit görünümü vardır. Bazı hastalarda; fragil, düzensiz, yer yer kanama odakları gösteren, ülseratif proktit veya kolit gelişebilir. Lezyonlu bölgeden alınan biyopsi materyalinde, lamina propria'da iltihabi infiltrasyon ve eritrosit ekstrevasyonu saptanır(224).

● Klinik belirti ve bulgular

Enterokolit semptomları orta veya ağır şiddette olabilir. Başlangıç genellikle anidir. Antibiyotik tedavisinin ikinci gününde aniden ishal şeklinde başlayabileceği gibi, tedavinin ilerleyen haftalarında da semptomlar ortaya çıkabilir. Dışkı volümü genellikle az, kıvama suludur. Dışkıda kan ve mukus görülebilir. Kramp şeklinde karın ağrısı, palpasyonla karında duyarlılık, yüksek ateş ve lökositoz sık rastlanan bulgulardır.

● Tanı:

Klindamisin, linkomisin ve ampisilin başta olmak üzere, antibiyotik kullanan bir hastada ishal başlaması, psödomembranöz koliti akla getirmelidir. Hastalığın erken döneminde endoskopik inceleme sırasında minimal kolit hali veya seyrek psödomembranöz oluşumlar görülebilir. Kesin tanı için *C.difficile*'nin dışkıdan izolasyonu-na yönelik kültür işlemlerinin yanısıra, dışkıda toksin varlığı da araştırılır.

● Prognoz:

Hastaların çoğu antibiyotik kesilir kesilmez düzelir. Böyle vakalarda endoskopik incelemeyle patoloji saptanmaz. Geri kalan hasta bölümünde ishal 2-8 hafta sürer. Hastalık uzadıkça psödomembranların sayısı artar. Böyle vakalarda; dehidratasyon, elektrolit dengesizliği ve hipoproteinemiden kaynaklanan ağır hastalık tablosu yerleşir. Toksik megakolon seyrek, fakat ciddi bir komplikasyondur. Antimotiliter ilaç kullanan hastalarda toksik megakolon gelişme riski yüksektir. Ağır seyirli psödomembranöz kolit vakalarında mortalite oranı %20-30 gibi yüksek oranlara ulaşabilir.

● Tedavi:

Hastaların çoğunda ishal başlar başlamaz, antibiyotik tedavisinin sonlandırılması yeterli olmaktadır. Kolon mukozasının tamiri yavaş olduğundan, 10-14 güne uzayan ishal durumunda, hastada sistemik infeksiyon bulguları da yoksa, spesifik tedavi için acele edilmemelidir. Benzer şekilde, hastanın genel durumu iyiye, endoskopik olarak küçük psödomembranlar saptansa bile, tedavi için bir süre beklenebilir. İshalin formu ne olursa olsun, sıvı-elektrolit dengesini sağlamaya yönelik destekleyici tedbirler başlangıçtan itibaren alınmalıdır. Barsak motilitesini inhibe eden ilaçlar, hastalığın seyrini uzat-

tığı ve ağır komplikasyonlara zemin hazırladığı için kesinlikle kullanılmamalıdır.

Dışkı kültüründe *C.difficile* üretilen ve dışkıda *C.difficile* toksini saptanan ağır seyirli psödomembranöz kolit vakalarında; vankomisin veya metronidazol ile spesifik tedavi uygulanır. Her iki ilaç ile alınan klinik sonuçlar birbirinin aynıdır. Vankomisin; 7.5-30 mg/kg/gün, 4 eşit dozda, 1 hafta süreyle ağızdan verilir. 7.5 mg/kg/gün şeklinde düşük doz kullanıldığında nüks oranı biraz daha yüksek olup, *C.difficile*'nin sporlu formdan germinatif şekle dönüşmesiyle ilgilidir(223).

Metronidazol; 15 mg/kg/gün dozunda, 6 saat arayla ve 10 gün süreyle ağızdan verilir. Vankomisin kadar etkili, üstelik daha ucuzdur.

C.difficile toksinini bağlayarak etki gösteren kolestiramin ile vakaların 3/4'ünde başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu nedenle tedaviye kolestiramin'le başlanabilir ve 3 gün içinde klinik düzelme olmazsa, metronidazol veya vankomisin'e geçilebilir. Kolestiramin; 200-250 mg/kg/gün şeklinde ağız yoluyla ve 6-8 saat arayla uygulanır.

● Korunma:

Klindamisin ve ampisilin başta olmak üzere, antibiyotik kullanan bütün hastalar psödomembranöz kolit yönünden uyarılmalıdır. Tedavi sırasında ishal başlarsa uygulanan antibiyotik kesilmeli ve hasta yakın takibe alınmalıdır.

BAKTERİYEL BESİN ZEHİRLENMELERİ

Patojen mikroorganizmalar veya bunların meydana getirdiği toksinlerle kontamine olmuş besinlerin yenmesi sonucu meydana gelen ve kendini ishal ve/veya kusma ile gösteren klinik tabloya bakteriyel besin zehirlenmesi denir. Birçok mikroorganizma ve bunların toksinleri besin zehirlenmesine neden olur. Bakteriyel besin zehirlenmeleri; genellikle şüpheli gıda alındıktan sonraki ilk 72 saat içerisinde akut olarak başlar ve kısa sürede kendiliğinden iyileşir.

● Patogenez ve Klinik Bulgular

Bakteriyel besin zehirlenmesi teriminin kullanılabilmesi için şüpheli besin maddesi alındıktan en geç 72 saat sonra, gastrointestinal ve nörolojik belirtilerin ortaya çıkması ve aynı yemeği yiyen en az iki kişinin benzer semptomları göstermesi gerekir.

S.aureus ve Bacillus cereus'un etken olduğu besin zehirlenmesinde inkübasyon süresi çok kısadır. Şüpheli besin alımından sonraki 1-6 saat içinde kusma ve ishal başlar. S.aureus'un 5 tane ısıya dayanıklı enterotoksini vardır. Bunlar; immünolojik olarak birbirinden farklı A,B,C,D ve E proteinleridir. Diğer bir S.aureus enterotoksini; toksik şok sendromundan sorumlu enterotoksin-F'dir. Bunun tek başına ishal yapıcı etkisi gösterilememiştir.

Besin zehirlenmesine neden olan toksinler vagus ve sempatik sinirler aracılığıyla, beyindeki kusma merkezini uyarak şiddetli kusmalara neden olurlar. İshal ise enterotoksinlerin ince barsakta su ve sodyum absorpsiyonunu bloke etmeleri yoluyla meydana gelir. Enterotoksin oluşturan stafilokokların %99'dan fazlası koagülaz-pozi-

tiftir. Enterotoksijenik *Staphylococcus epidermidis* suşlarıyla da besin zehirlenmeleri meydana geldiği bildirilmiştir (225). Stafilokokların en çok A ve D toksinleri besin zehirlenmesinden sorumludur.

Bacillus cereus iki tip besin zehirlenmesine yol açar: İlki 1-6 saatlik kuluçka döneminden sonra bulantı ve kusmanın hakim olduğu "emetik sendrom"dur. İkincisinde ise 8-16 saatlik inkübasyon döneminden sonra, kramp şeklinde karın ağrısıyla birlikte ince barsak tipi sulu ishal görülür. Emetik sendromun 5000 Dalton ağırlığındaki, ısıya dayanıklı enterotoksin tarafından meydana gelebileceği öne sürülmüştür (226).

S.aureus ve *B.cereus*'un neden olduğu besin zehirlenmeleri, genellikle 12 saat içinde kendiliğinden iyileşir. Bu besin zehirlenmelerinde toksin vücut içinde oluşmaz, aksine daha önceden besin üzerinde oluşmuş preforme toksinlerin yutulması söz konusudur.

Inkübasyon periyodu 8-16 saat olan ve şiddetli karın ağrısı ile ishalin birarada bulunduğu besin zehirlenmelerinden *Clostridium perfringens* ve *Bacillus cereus*'un barsakta oluşturduğu toksinler sorumludur. Böyle hastalarda kusma ve ateş seyrektiler. *C.perfringens* tip A suşları ısıya dayanıksız enterotoksin oluşturur. Bu enterotoksin lümen sıvı sekresyonunu artırırken, Na⁺ ve glikozun da emilimi azalmaktadır. Enterotoksin etkisiyle villus tipi epitelyal hücrelerin fırçalı kenarlı yapısı bozulur.

Uzun inkübasyon süreli *B.cereus* besin zehirlenmesinden ısıya dayanıksız enterotoksin sorumludur. Bu toksin adenilsiklaz aktivasyonu yoluyla lümen sıvı ve elektrolit sekresyonuna neden olur. *C.perfringens* ve uzun inkübasyon süreli *B.cereus* besin zehirlenmesi genellikle 24 saatte düzelir. Yaşlı hastalarda bu süre 10 güne kadar uzayabilmektedir.

Şüpheli bir besin maddesi yendikten 16-48 saat sonra; ateş, karın ağrısı ve ishal başlarsa, besin maddesinin *Salmonella* ve *Shigella* cinsinden bakteriler, *C.jejuni*, *V.parahaemolyticus* ve EIEC ile önceden kontamine olduğu düşünülmelidir. Hastaların yaklaşık yarısında kusma vardır. İshal 2-7 gün devam eder. *C.jejuni* besin kaynaklı infeksiyona yol açan etkenler arasında sık rastlananlardan biridir.

Besin kaynaklı *V.cholerae* serogrup non O1 infeksiyonu sırasında bazen ateşle birlikte kanlı ishal de görülür (227).

Kuluçka dönemi 16-72 saat arasında değişen ve karın ağrısı ile birlikte incebarsak tipi ishalle seyreden besin zehirlenmelerinde muhtemel etkenler; ETEC, *V.parahaemolyticus* veya *V.cholerae* serogrup non O1 türleridir. Endemik bölgelerde bu mikroorganizmalara; *C.jejuni*, *Salmonella* türleri ve *Shigella* cinsinden bakteriler de katılır. Burada ishalden sorumlu olan enterotoksinler mikroorganizma tarafından in vivo olarak üretilmektedir. Vakaların az bir kısmında ateş ve kusma da görülebilir.

Besin kaynaklı *Yersinia enterocolitica* ishalinin kuluçka dönemi 16-48 saattir. *Y.enterocolitica* invazyon yeteneğinin yanında ısıya dayanıklı enterotoksin oluşturma özelliğine de sahiptir. Hastalarda ateş, karın ağrısı ve ishal görülür.

Ateş olmaksızın kanlı ishal mevcutsa ve bu tablo şüpheli gıda alımından sonraki 3-5. günler arasında oluşmuşsa; muhtemelen etken EHEC türleridir (O157 : H7 serotipi). Hastalık 1 günde sonlanabileceği gibi, 12 güne kadar da uzayabilir.

Clostridium botulinum'un etken olduğu botulizm'in kuluçka dönemi 18-36 saattir. Genellikle konserve gıda

alındıktan en geç 36 saat sonra bulantı, kusma ve ishal görülür. Aynı dönemde yukarıdan aşağıya doğru ilerleyen, periferik tipte sinir paralizileri ortaya çıkar. Nörolojik sendrom tamamen yerleştikten sonra ishal kesilir, aksine hasta konstipe olur. Botulinum toksini sinir uçlarından asetil kolin salınımını engellemek suretiyle etkisini gösterir. C.botulinum'un A,B ve E olmak üzere, 3 farklı, ısıya dayanıksız nörotoksini vardır. Erişkin hastalığı preforme toksin alımıyla meydana geldiği halde, süt çocuğunda toksin, in vivo olarak meydana gelir. Botulizm tablosu birkaç hafta veya birkaç ay sürebilir.

● Epidemiyoloji:

Bakteriyel besin zehirlenmelerinde, klinik tablo ve inkübasyon peryodunun yanısıra epidemiyolojik bulgular da etyolojiye yönelik faydalı ipuçları sağlar.

S.aureus'un etken olduğu besin zehirlenmesi; yüksek proteinli gıdalar, tavuk eti, yumurta salatası ve kremalı pasta yendikten sonra meydana gelir. Bu besinler genellikle imalâtta çalışan kişiler tarafından kontamine edilir. S.aureus'un burun taşıyıcılığı oranı, sağlıklı popülasyonda bile %30-50'lere kadar çıkar. Yine, sağlıklı insanların %14-40'ının ellerinden de stafilokoklar izole edilebilir. Bu suşların %38'inin enterotoksin oluşturduğu gösterilmiştir (228).

Kısa inkübasyon süreli B.cereus besin zehirlenmesi çoğunlukla pirinçle hazırlanan yiyeceklerden kaynaklanır. Makarna, peynir ve süttozu kaynaklı B.cereus besin zehirlenmeleri de bildirilmiştir(229).Emetik sendroma yol açan kısa inkübasyonlu B.cereus besin zehirlenmesi bakterinin ısıya dayanıklı olan serotip 1 suşlarıyla gelişir.

C.perfringens besin zehirlenmesi iyi pişmemiş sığır ve tavuk eti yendikten sonra görülür. Pişirmeyi takiben

besinin uygun olmayan şartlarda saklanması ve yeterince ısıtılmadan yenmesi, intoksikasyon riskini artırır.

Uzun inkübasyon dönemli *B.cereus* besin zehirlenmesi de benzer şekilde yeterince pişirilmemiş sebze, et ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle meydana gelir.

Salmonella türleriyle oluşan besin zehirlenmesi salgınları; tavuk ve sığır eti, yumurta veya sütlü ürünlerden kaynaklanır.

C.jejuni salgınları iyi pişmemiş tavuk eti ve çiğ süt alımından sonra ortaya çıkarken, *Shigella* türlerinden kaynaklananlar ise çiğ sebze, patates ve yumurta salatası yendikten sonra meydana gelir.

V.parahaemolyticus salgınları kabuklu deniz hayvanları ve tuzlu su balıklarından kaynağını alır.

Kontamine süt ile meydana gelen *Y.enterocolitica* etkenli besin zehirlenmeleri bildirilmiştir (230). Bu tablo iyi pişmemiş domuz eti yenmesiyle de meydana gelebilir.

Peynir yendikten sonra ortaya çıkan EIEC besin zehirlenmesi ile salam, sosis, hamburger, deniz ürünleri ve peynir kaynaklı ETEC besin zehirlenmeleri bildirilmiştir (231).

Botulizm; evde yapılmış, asit pH'lı, sebze, meyve ve balık konservesinden kaynaklanır. Süt çocuğu botulizminden bal da sorumlu tutulmuştur (232).

Besin zehirlenmelerinin mevsimsel özelliği de önemlidir. *S.aureus*, *Salmonella* ve *Shigella* türlerinin etken olduğu besin zehirlenmeleri daha çok yaz aylarında görülürken, *C.jejuni* salgınları ilkbahar ve sonbaharda, *C.perfringens* besin zehirlenmeleri ise en az yaz mevsiminde olmak üzere bütün yıl boyunca görülür.

Deniz kenarındaki bir yerleşim bölgesinde besin zehirlenmesi ortaya çıktığında akla ilk gelecek etkenler *V.parahaemolyticus* ve *V.cholerae* serogrup non O1 türleridir.

Besin zehirlenmesinden bir veya birkaç gıda maddesi sorumlu olabilir. Kaynağı bulmak için, aynı maddeyi tüketen kişilerden, hem hastalananlar hem de normal olanlar saptanmalı ve bu kişilerden tüketilen gıda maddeleri, bunların hazırlanma biçimleri ve satış yerleri hakkında ayrıntılı bilgi alınmalıdır.

● Tanı:

Besin zehirlenmesine neden olan etyolojik ajan; dışkı, kusmuk ve şüpheli gıda maddesi incelenerek araştırılır. Ayrıca besin maddesinin hazırlandığı ortam ile bunları hazırlayan kişiler de incelenebilir. *C.perfringens*, *C.jejuni*, EHEC ve *Y.enterocolitica* izolasyonu özel kültür teknikleri gerektirir. Bazı besin zehirlenmesi etkenlerinin normal barsak florasında bulunabileceği de unutulmamalıdır.

Stafilokoksik besin zehirlenmesinde şüpheli besin maddesinden ve hastaların dışkı ya da kusmuğundan izole edilen *S.aureus*'un aynı faj tipinde olması gerekir. Besin maddesinin 1 gramında 10^5 'ten fazla *S.aureus* izole edilirse kaynak bulunmuş olur. Besin üzerindeki stafilokok enterotoksini; jel difüzyon, RIA ve ELISA yöntemleriyle araştırılabilir.

B.cereus besin zehirlenmesi tanısı için şüpheli besinin 1 gramından 10^5 *B.cereus* izole edilmelidir. Bazı sağlıklı kişilerin intestinal kanalında geçici *B.cereus* kolonizasyonu olabileceğinden, konfirmasyon için hasta dışkısından ve şüpheli gıdadan izole edilen bakterilerin serotiplendirilmesi yoluna gidilir.

C.perfringens besin zehirlenmesinin laboratuvar yöntemleriyle kanıtlanması zordur. Çünkü; bu bakterinin A tipi hem ısıya dayanıksız hem de dayanıklı toksin oluşturduğu gibi, normal insanların barsak florasında da bulunur. Tanının doğrulanması için besin zehirlenmesi belirtileri gösteren hastanın dışkısının 1 gramında 10^6 *C.perfringens* sporu saptanmalıdır. Ayrıca, doğrulama testi olarak, elde edilen *C.perfringens*'in serotiplendirilmesinin yanında karşıt immünelektroforez (CIE) ve ters pasif hemaglutinasyon (RPHA) teknikleriyle, serumda 4 kat artmış antitoksin titresi saptanır. Enterotoksin araştırması için en duyarlı test; RPHA'dır.

Salmonella, *Shigella*, *C.jejuni*, *V.cholerae* serogrup O1, *V.cholerae* serogrup non O1, *V.parahaemolyticus* ve *Y.enterocolitica* besin zehirlenmesi salgınlarında dışkı ve gıda maddesinden etken izole edilebilir ve serotiplendirilebilir. Akut ve konvalesan fazda elde edilen hasta serumlarında antikor titresinde belirgin artış saptanması, *Y.enterocolitica* enfeksiyonu için değerlidir.

EHEC besin zehirlenmesinde dışkıdan sorbitol-negatif *E.coli* izole edilmesi ve bunun spesifik antiserumla karşılaştırılması ile tanı doğrulanır.

ETEC suşlarının meydana getirdiği toksinler, ELISA testi ve hayvan deneyleriyle araştırılır. EIEC türleri ise Sereny testi ile doğrulanır. EPEC ve EAEC suşları, toksin oluşturma ve invazyon yeteneğinde olmadıklarından tanı için serotiplendirme gerekir.

Botulizm şüpheli vakanın dışkı ve serumunda botulinum toksinini araştırmak için hayvan deneyleri yapılır. Besin maddesinden de aynı yöntemle toksin araştırılır. Ayrıca dışkı ve gıdadan *C.botulinum* izole edilmeye çalışılır.

● Tedavi

Besin zehirlenmelerinin temel tedavisi vakaların büyük çoğunluğunda destekleyici tedaviden ibarettir. Botulizm dışındaki besin zehirlenmelerinin çoğu, kısa sürede kendiliğinden iyileştiğinden kusma ve ishal ile kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin replasmanı tedavide yeterli olur. Küçük çocuklarda, immünosüpresyonlu hastalarda ve çok yaşlı kişilerde sıvı-elektrolit replasmanı yönünden dikkatli olunmalıdır. İnfeksiyondan çok intoksikasyon olarak nitelendirilmesi gereken ve ince barsak tipi ishalle seyreden besin zehirlenmelerinde antibiyotik kullanılmaz. Ancak besin kaynaklı ve kalın barsak tipi dizanteriform ishalle seyreden şigelloz, kampilobakteriyoz ve yersiniozda etken mikroorganizmaların duyarlı olduğu antibiyotikler kullanılır. Buna ek olarak kontamine besinin yenmesinden sonra ortaya çıkan V.cholerae infeksiyonunda da antibiyotik kullanımı endikasyonu vardır. Görüldüğü gibi bu tablolar; besin kaynaklı olmalarına rağmen, gelişen klinik sendrom artık intoksikasyon değil, gerçek bir barsak infeksiyonudur.

Botulizm'de destekleyici tedavinin yanısıra, trivalan veya pentavalan antitoksik serum ve sinir uçlarından asetil kolin salınımını kolaylaştıran guanidin hidroklorür kullanılır. Mekanik ventilasyon gerekebileceği için hasta hospitalize edilerek takip ve tedavi edilmelidir.

● Korunma

Bakteriyel besin zehirlenmelerinden; besin seçiminde, hazırlanmasında ve saklanması dikkatli olunarak korunmak mümkündür. S.aureus, B.cereus, C.perfringens ve Salmonella besin zehirlenmeleri genellikle besin maddesinin saklanması yapılan hatalardan kaynak-

lanır. Yapılacak işlem besin maddesini oda ısısında değil, buzdolabında tutmak ve yenmeden önce de yeterli derecede ısıtmaktır.

Besin endüstrisi çalışanları, elleri ile besin maddelerini kontamine ederek S.aureus, Shigella ve Salmonella türlerinden kaynaklanan besin zehirlenmelerine neden olabilir. S.aureus enterotoksini ısıya dayanıklı olduğundan bu bakteri dışındaki patojen etkenler uygun süre ve ısıda pişirmek suretiyle elimine edilirler. Ayrıca besin endüstrisi çalışanlarının başta el yıkama olmak üzere, hijyen kuralları konusunda eğitilmesi ve bu personelin kronik taşıyıcılık yönünden rutin kontrollerinin yapılması korunmada önemlidir.

Salmonella türleri ve C.jejuni'nin neden olduğu besin zehirlenmelerinden korunmak için çiğ süt içilmemelidir.

Başta botulizm olmak üzere tüm besin zehirlenmeleri ilgili sağlık kuruluşuna bildirilmelidir. Böylece gerekli tedbirler alınarak daha büyük salgınlar önenebilir.

AMİBİYAZ (AMİPLİ DİZANTERİ)

Entamoeba histolytica'nın neden olduğu, intestinal ve ekstraintestinal infeksiyonlara "amibiyaz" denir. En sık kanlı-barsak tipi, kanlı-mukuslu ishal şeklinde intestinal infeksiyona, seyrek olarak da karaciğer absesi şeklinde ekstraintestinal infeksiyona yol açar. Karaciğer dışındaki pek çok organda da amip absesi meydana gelebilirse de insidansı çok düşüktür (233).

● Etyoloji:

E.histolytica, Sarcodina takımına dahil, psödopodlarıyla hareket eden bir protozoondur. Bu grubun diğer üyelerinden farkı, eritrosit fagosite etme yeteneğinde olması ve insanda hastalık meydana getirmesidir. *E.histolytica*'nın da patojen ve komensal türleri vardır (233).

E.histolytica trofozoitleri; 10-60 µm büyüklüğünde ve ince sitoplazmalı olup, nükleusunda santral karyozomu bulunur. *E.histolytica* kistleri, 1-4 arası nükleusa sahiptir. İçinde düzgün kenarlı kromatid cisimciği ile büyük glikojen vakuolü bulunur.

Entamoeba coli, *E.hartmanni*, *E.polecki*, *Endolimax* nana ve *Iodamoeba butschli* bu cinsin içinde yer alan, fakat patojen olmayan amiplerdir.

● Epidemiyoloji:

Amipli dizanteriye ait epidemiyolojik bilgilerin temini, tanısı kesin olan bir hastada bile tek incelemeyle amip görülmesi zor olduğundan, güçlük arzeder. Serolojik testler, mevcut olan akut infeksiyonu ya da önceden geçirilmiş infeksiyonu gösterir. Dünyanın her yerinde amibiyaz'a rastlanır. Tropikal ve subtropikal iklim kuşağında, özellikle gelişmemiş ülkelerde insidans yüksektir. İnfeksiyon toplu halde yaşanan fakir toplumlarda sıktır. Homoseksüel erkekler; giardiyaz, kriptosporidoz ve diğer bakteriyel ishallerin yanısıra amibiyaz'a da

daha sık yakalanırlar. AIDS'li hastalarda, tedaviye cevap vermeyen amibiyyaz görülebilir (234).

E.histolytica'nın trofozoit ve kist dönemi vardır. *E.histolytica* kistlerinin ağız yoluyla alınması sonucu bulaşma meydana gelir. Bulaşma şekli direkt fekal-oral yolla veya gıda maddelerinin fekal kontaminasyonu ile olur. Böcek ve sinekler de vektör rol oynarlar. Trofozoitler dış ortamda kısa sürede öldüklerinden bulaşmada rol oynamazlar.

● Patogeneze ve Patoloji:

İnfeksiyonun meydana gelmesi parazit ve konak şartlarına bağlıdır. İntestinal mukozaya tutunan trofozoitin sitolitik aktivitesi başlar. *E.histolytica* barsak epiteli hücreleri üzerinde bulunan amip reseptörlerine tutunur.

Hemen tüm organ ve sistemler *E.histolytica* ile enfekte olabilir. En sık görülen lezyonlar; sırasıyla kolon ülser ve granülomları, karaciğer amip absesi, akciğer ve beyin absesidir. Primer lezyonlar; genellikle çekum, appendiks ve çıkan kolonda bulunur. Başlangıçta epitel hücrelerinde nekroza yol açan amipler, çoğaldıkça mukozaya penetre olarak mükülaris mukozaya kadar ulaşırlar. Ülserlerin ağzı dar, tabanı geniştir. Lezyon ilerledikçe tipik görünümünü kaybederek kalkık kenarlı, tabanında beyaz eksüda bulunan ülserlere dönüşür. Bu dönemde protozoon venül ve lenfatiklere geçerek diğer organlara ve peritona yayılabilir. Dışkıya karışan trofozoitler, kist şekline dönerek dışkı ile atılırlar. Kolonun herhangi bir yerinde görülebilen amip granülomları, radyolojik olarak kolon karsinomu ile karıştırılabilir. Mezenterik venüllere penetre olan trofozoitler, vena porta yolu ile karaciğere ulaşır. İmmün mekanizmalarla karaciğere gelen amipler yok edildiklerinden infeksiyon ortaya çıkmayabilir. Az ihtimalle de olsa, infeksiyon meydana geldiğinde, başlangıç döneminde iltihabi reaksiyon görülmez. Periportal alanda nekroz ilerledikçe lezyonu çevreleyen lökosit infiltrasyonu olur. Lezyon; ya bu dönemde fokal odak şeklinde kalır, ya da büyük solid bir karaciğer absesine dönüşür.

Akciğer tutulumu ya direkt hematojen yayılma ile, ya da rüptüre olmuş bir karaciğer absesinden komşuluk yoluyla meydana gelir.

Amibik beyin abselerinin, karaciğer ve akciğer lezyonlarından farkı yoktur. Ancak, beyin absesi; lokalizasyon itibarıyla hızlı seyrederek ölümle sonuçlanır. Amipli dizanteri sonrasında, perirektal dokularda ülserli deri lezyonları oluşabilir.

● Klinik Belirti ve Bulgular:

Amibiyaz'ın kuluçka dönemi genellikle 1-5 gündür. Hastalık; kramp şeklinde karın ağrısı, bulantı, kusma ve tenezm ile birlikte ishal şeklinde dışkılama ile kendini gösterir. Bu sırada halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı ve mental apati görülebilir. Dışkı genellikle sulu kıvamlı, kanlı ve mukusludur.

Amip hepatitinde; ateş, kolit bulguları ve ağrılı hepatomegali vardır. Beyin absesi ise meninjit veya bakteriyel abse belirtisi verir ve kısa sürede ölümle sonuçlanır.

● Ayırıcı Tanı:

Amipli dizanteri; şigelloz, salmonelloz, tifo, enteroinvazif E.coli infeksiyonu ve diğer bakterilerin neden olduğu dizanteriform ishallerle karışır. Ayrıca, intestinal tüberküloz ile idyopatik ülseratif kolit de ayırıcı tanıya girmelidir.

● Prognoz:

Amipli dizanteri uygun tedavi ile kısa sürede iyileşir. Ancak akciğer ve beyin abselerinde prognoz kötüdür. Amipli dizanteride nüks oranı yüksektir. Hücresel immünitenin infeksiyonun sınırlanması ve reinfeksiyonun önlenmesindeki rolü önemlidir.

● Tedavi:

Amibiyaz tedavisinde ilaç seçimi infeksiyonun lokalizasyon ve şiddetine göre değişir.

- Asemptomatik intestinal infeksiyon

Hafif veya asemptomatik intestinal infeksiyonda ilk seçilecek ilaç; diloksanid furoat'dır. Günde 3 kez, 500 mg'lık tabletlerinden, oral yolla ve 10 gün süre ile uygulanır. Pediatrik doz; 20 mg/kg/gün'dür. Lümen içi direkt amibisid etkilidir. Hayvan deneylerinde teratojenik etki gözlenmemekle birlikte gebelikte ve 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Endikasyon olduğunda, gebeler ve küçük çocuklar dışında tedavi tekrarlanabilir ve gereğinde uzun süre emniyetle kullanılabilir. Yan etkisi en az olan amibisid ilaçtır.

Asemptomatik infeksiyonda ikinci seçenek olan iyo-dokinol 650 mg tablet, günde 3 kez, 20 gün süreyle ve oral yolla kullanılır. Çocuk dozu; günde 30-40 mg/kg'dır. En önemli yan etkisi optik sinir atrofisidir. Ayrıca; periferik nöropati, gastrointestinal irritasyon belirtileri, lökopeni, agranülositoz ve deri döküntüsü yapabilir. Küçük çocuklarda yan etkiler daha belirgin olabilir. İyod allerjisi olanlarda kullanılmaz. Böbrek, karaciğer ve tiroid hastalıklarında da kullanılmamalıdır.

Hafif seyirli amibiyaz'da üçüncü seçenek; paromisin'dir. Günlük doz; 25-30 mg/kg olup, üç dozda ağız yoluyla ve 7 gün kullanılır. Lümen içi direkt amibisid etkilidir.

- Amipli dizanteri

İlk tercih edilecek ilaç metronidazol'dür. İntestinal ve ekstraintestinal amibiyazda ideal ilaç olarak tanımlanmaktadır. Trofozoitleri öldürür. Parazitlerin kist formuna etkisi yoktur. Günde 3 kez 750 mg oral yolla ve

10 gün süreyle kullanılır. Çocuk dozu; 35-50 mg/kg/gündür. Bu tedavinin arkasından diloksanid furoat gibi lümen içi amibisid bir ilacın, 10-20 gün süreyle kullanılması ile %98 gibi yüksek bir oranda amip eradikasyonu sağlanır. Metronidazolün tüm dokuların yanı sıra, beyin-omurilik sıvısına ve kemik dokuya penetrasyonu da çok iyidir. Metronidazol gebelikte kullanılmamalıdır (235).

Emetin ve dihidroemetin ise ağır seyirli amipli dizanteri ve ekstraintestinal amibiyazda kullanılır. Emetinle eşdeğer amibisid etkiye sahip olan dihidroemetinin yan etkileri de emetine göre daha azdır. Bu ilaçlar, tüm dokulardaki ökaryot hücrelerde protein sentezini inhibe eder. Parazitin sadece trofozoit şekline etkilidir. Toksik etkileri birikici özelliğiyle ilişkili olup, doz arttıkça ve süre uzadıkça fazlalaşır. Bu nedenle tedavi süresi 10 günü aşmamalıdır.

Dihidroemetin; 1-1.5 mg/kg/gün (maksimum 90 mg/gün) intramüsküler yolla ve 5 gün süreyle kullanılır. Emetinin günlük maksimum dozu ise 60 mg'dır. Bu tedaviyi takiben, 20 gün diloksanid furoat ya da iyodokinol gibi lümen içi amibisid etkili bir ilaç, ağız yoluyla verilir.

Emetin ve dihidroemetinin; kardiyak ritm ve ileti bozuklukları, prekordiyal ağrı, periferik nöropati, kas güçsüzlüğü, bulantı, kusma ve deri döküntüsü şeklinde yan etkileri vardır. Tedavinin hastane şartlarında yapılması ve kardiyak toksisite yönünden hastanın yakından izlenmesi gerekir. Emetin kesinlikle damar yoluyla uygulanmamalıdır. Küçük çocuklarda ve gebelikte kontraindikedir.

- Ekstraintestinal amibiyaz

Karaciğer ve akciğer amip absesinde; metronidazol ile diloksanid furoat veya iyodokinol kombinasyonu uy-

gundur. Nüks meydana gelirse veya tedaviye yeterli cevap alınamazsa, 5 günlük dihidroemetin tedavisini takiben klorokin fosfat ağız yoluyla, 3 hafta uygulanır. Klorokin; ilk iki gün 600 mg, üçüncü günden itibaren 300 mg/gün şeklinde verilir. Klorokinle birlikte diloksanid furcoat veya iyodokinol gibi lümen içi amibisid bir ilaç da 20 gün uygulanmalıdır.

Karaciğer absesinde, perkutan yolla abse drene edilir. Akciğer absesinde ise, toraks tüpü takılarak kapalı su altı drenajı yapılabilir. Böyle hastalarda nadiren de olsa cerrahi girişim gerekebilmektedir.

● Korunma

Şehir şebeke suyunun uygun şekilde ve sırasıyla; sedimantasyon, flokülasyon, filtrasyon ve klorlama işlemlerinden geçirilmesi korunmada önemlidir. Kanalizasyon sisteminin içme suyu kaynaklarına karışmaması gerekir. Ayrıca, tarım alanlarının kanalizasyon suyu ile sulanması da önlenmelidir.

Kişisel hijyen kurallarının titizlikle uygulanması da infeksiyon riskini azaltır.

G İ A R D İ Y A Z

Giardia intestinalis'in neden olduğu, akut veya kronik incebarsak tipi ishale seyreden, çocuklarda malabsorbsiyon sendromuna benzer bulgulara yol açabilen barsak infeksiyonuna "Giardiyaz" denir.

● Etyoloji :

Kamçılı bir protozoon olan Giardia intestinalis'in diğer isimleri G.lamblia ve G.duodenalis'tir. Trofozoit ve kist şekilleri vardır. Gözyaşı damlasına benzeyen trofozoitler 9-12 µm uzunluğunda, 5-15 µm genişliğindedir. Büyük santral karyozomları olan 2 nükleusu ve intestinal mukoza villuslarına yapışmayı sağlayan ventral yerleşimli emici diski bulunur. Trofozoitin 4 çift kamçısı vardır. Işık mikroskopuyla önden görünüşü bir çift göze benzer. Elips şeklindeki kistleri ise 8-12 µm boy ve 7-10 µm enindedir. 0.3 µm kalınlığındaki kist duvarı çevre şartlarına dayanıklılığı sağlar.

● Epidemiyoloji:

İnsanlarda en sık rastlanan protozoondur. Çocuklarda daha fazla görülür. Bulaştırıcılığı yüksektir. Su kaynaklı salgınlara neden olabilir. Turist ishalinin önemli nedenlerinden biridir. Tropikal bölgelerde ve sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda insidansı daha yüksektir. Kalabalık şartlarda yaşama, kötü sanitasyon koşulları ve temiz su temininde sıkıntı çekilen bölgelerde endemik olarak bulunur.

● Patogeneze ve Patoloji:

İncebarsak mukozası mikrovilluslarını zedeleyerek hücre membranında fonksiyonel bozukluğa yol açar. Buradaki sindirim enzimlerinin kaybı ile birlikte monosakka-

rit ve aminoasitlerin transportu da bozularak ishal ve malabsorpsiyona neden olur. Konağın savunma mekanizmalarının infeksiyonun önlenmesindeki rolü büyüktür. Bağlan-gıçta mukozada akut fokal iltihabi değışiklikler, ardından da villuslarda kısalma ve küntleşme ile birlikte lamina propria'da kronik iltihabi reaksiyon görölür. Ciddi vakalarda mukoza yüzeyinde düzleşme, kriptlerde belirgin kıvrımlanma, epitel hücreleri boyunda kısalma, anormal enterosit formasyonu ve lenfoid hipertrofi ile karakterize "sprue" benzeri lezyonlar görölür. Böyle vakalarda malabsorpsiyon ve avitaminoz belirtileri ortaya çıkar. G.in-testinalis'in yapıştığı mukoza kesimlerinde, elektron mikroskopuyla yüzüğe benzer lezyonlar gösterilmiştir(236).

● Klinik Belirti ve Bulgular:

Asemptomatik infeksiyondan ağır seyirli malabsorpsiyon sendromuna kadar değışik klinik tablolara yol açabilir. Erişkinlerin ve okul çağındaki çocukların infeksiyonu çoğunlukla hafif hatta asemptomatik seyirlidir. Daha küçük çocuklarda ise ishalle birlikte karın distansiyonu görölür. Erişkinin semptomatik infeksiyonunda ishal, kramp şeklinde karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, halsizlik ve karın şişliğı olur. Giardia infeksiyonları sıklıkla peptik ülser veya kolitle karıştırılarak yanlış şekilde tedavi edilir. Hastaların çoğunda şikayetler 4-6 hafta içinde kendiliğinden geçer. Daha uzun süreli ve ağır seyirli infeksiyonda, altta yatan kolaylaştırıcı bir hastalığın varlığı araştırılır(237).

● Tanı:

Giardiyaz tanısı dışkının, duodenal tubaj materyalinin veya duodenumdan alınan mukozal biyopsi örneklerinin mikroskopik olarak incelenmesiyle konur. Bunların içinde pozitiflik oranı en düşük olanı, dışkının mikroskopik incelemesidir. Giardia kistlerini gösterebilmek için dış-

kı incelemesinin en az üç kez tekrarlanması gerekir. Dışkıda ELISA yöntemiyle Giardia antijeninin aranması daha duyarlı ve spesifiktir. Ancak bu test henüz rutin uygulamaya girmemiştir.

● Tedavi:

Tedavide ilk seçenek olarak kinakrin HCl tablet, 3x100 mg/gün, ağız yoluyla ve üç gün süreyle kullanılır. 2 yaşın altındaki çocuklara yan etkileri nedeniyle verilmaz. Mental durumda değişiklik hissedildiği anda tedavi kesilmelidir.

Metronidazol de tedavide çok etkili bir ilaçtır. 250 mg'lık tabletlerinden 3x1 5 gün süreyle kullanılır. Pediatrik dozu 15 mg/kg/gün'dür.

5 yaşın altındaki çocuklarda furazolidon tercih edilir. 3x100 mg/gün dozunda, 10 gün süreyle verilir. Çocuk dozu; 1-2.5 mg/kg/günde 3 kez şeklindedir.

Tedavide ornidazol ve tinidazol de kullanılabilir. Bütün semptomatik giardiyaz vakalarının tedavisi gerekir. Büyük çocukların ve erişkinlerin asemptomatik infeksiyonunda tedavi gereksizdir. Küçük çocuklarda, besin endüstrisi çalışanlarında, kalabalık toplumlarda yaşayanlarda ve homoseksüel erkeklerde ise dışkıda Giardia kisti saptandığı takdirde uygun tedavi yapılmalıdır. Gebelikte sadece paromomisin kullanılabilir. Doz; 3x250 mg/gün olarak, bir hafta süreyle uygulanır. Bu tedaviyle sadece semptomatik düzelme sağlanır.

● Korunma:

Giardia kistleri çevre koşullarına dayanıklı olduklarından insandan-insana direkt temas yoluyla kolayca bulaşabilir. Başta el yıkama olmak üzere, kişisel hijyen kurallarının titizlikle uygulanması en önemli korunma şeklidir. İçme ve kullanma suyunun uygun şekilde filtrasyonu ve ardından klorlanması korunmada çok yararlıdır.

BALANTİDİYAZ

Balantidium coli'nin etken olduğu, amipli dizanteriye benzer şekilde kanlı ishale seyreden kalın barsak infeksiyonuna "Balantidiyaz" denir.

B.coli; insanda infeksiyona neden olan tek, kirpikli protozoondur (238). Trofozoit ve kist şekli bulunur. Gastroenterite neden olan protozoonlar arasında en büyük olanıdır. Trofozoit şekilleri 50-60 µm, kistleri ise 70 µm çapındadır. Ağız yoluyla alınan kist, incebarsakta açılarak trofozoit şekle dönüşür. Kolona geçen trofozoitler proteolitik enzimleri ile mukozayı tahrip ederek nekroz ve mikroülserasyonlara yol açar. Ülser tabanı beyaz eksüdayla kaplıdır. Birleşme eğilimi gösteren ülserler difüz kolite neden olabilir. Bu dönemde hastada; karın alt kadranda kramp şeklinde ağrı, bulantı, kusma ve hafif ateş vardır. Başlangıçta sulu kıvamlı olan dışkı, kısa sürede kanlı-mukuslu hale döner. Bazı hastalarda ishal kronikleşerek haftalar, hatta aylarca devam edebilir. Klinik tablo, *E.histolytica*'nın neden olduğu amipli dizanteriye çok benzer. *E.histolytica*'dan farklı olarak, *B.coli* kan dolaşımına katılarak ekstraintestinal infeksiyona neden olmaz. Balantidiyaz sırasında seyrek de olsa hemoraji ve perforasyon görülebilir (239).

Direkt mikroskopik incelemede; ishal etkeni en büyük protozoon olan *B.coli*'nin trofozoit ve kistleri kolaylıkla tanınır. Endoskopik inceleme sırasında, kolon mukozasındaki ülserlerin kenarından alınan kazıntı materyalinin mikroskopik incelemesi, pozitiflik oranını yükseltir.

Tedavide; metronidazol 3x250 mg tablet/gün, ağız yoluyla ve 10 gün süreyle kullanılır.

Tetrasiklin de balantidiyaz tedavisinde başarıyla kullanılabilir. 30 mg/kg/gün (maksimum 2 g/gün) dozunda oral yolla ve 10 gün süreyle uygulanır.

Balantidiyaz tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar; ornidazol, iyodokinol ve paromomisin'dir.

Korunmada; kişisel hijyen kurallarına uyulması, uygun şekilde arıtılmış ve klorlanmış su içilmesi ve hayvanlarla, özellikle de domuzla temastan kaçınılması önemlidir.



ISOSPORİYAZ

İsospora belli ve seyrek olarak da *Isospora hominis*'in oluşturduğu barsak infeksiyonuna "Isosporiyaz" denir.

Isospora türleri *Coccidia* cinsi içinde yer alan protozoonlardır. *I.hominis*'in patojenliği kesin değildir (238).

Isospora türlerinin etken olduğu infeksiyöz ishale tropikal iklim kuşağında yaşayan insanlarda daha sık rastlanır. Ağız yoluyla alınan ookistler ince barsakta sporozoit şekline döner ve epitel hücrelerinin yüzeyine tutunarak çoğalır. 6-7 günlük kuluçka dönemini takiben; iştahsızlık, bulantı, karın ağrısı ve incebarsak tipi sulu ishal meydana gelir. Sağlıklı kişilerde akut başlangıçlı ve kısa sürelidir. Hastaların çoğu 1-2 gün içinde, seyrek olarak da 1 haftada kendiliğinden iyileşir. İmmünitesi kırık hastalarda ise 1-2 ay, hatta çok daha uzun sürebilen kronik ishal meydana gelebilir. Böyle hastalarda malabsorbsiyon sendromu da gelişebilmektedir.

İsosporiyaz tanısı; dışkının mikroskopik inceleme- sinde *Isospora* kistlerinin, seyrek olarak da trofozoit şeklinin görülmesiyle konur. Ookistler şeffaf olduklarından mikroskopik incelemede farkedilemeyebilir veya *G.intestinalis* kistleriyle karıştırılabilir.

Hastaların çoğunda tedavi gerekmez. İmmünoşüpresyonlu hastalarda görülebilen ağır seyirli veya kronik ishalde; trimetoprim-sulfametoksazol, primetamin veya furazolidon kullanılır. Böyle hastalarda bizmut tuzlarının da semptomları iyileştirici etkisi vardır.

Korunmada, filtre edilmiş ve klorlanmış su içilmesi ile hijyen kurallarına uyulması önerilir.

KRİPTOSPORİDOZ

Cryptosporidium türlerinin etken olduğu, bol sulu incebarsak tipi ishale seyreden barsak infeksiyonlarına "Kriptosporidoz" denir (238).

● Etyoloji :

Cryptosporidium türleri, Cryptosporididae ailesinde yer alır. Cryptosporidium cinsinin tek temsilcisi olan bu intestinal protozoonun morfolojik olarak birbirinden ayrılamayan 11 türü vardır. Türler görüldüğü hayvanlara göre isimlendirilir. Cryptosporidium türlerinin hayat siklusu, diğer sporozoonlar gibidir. Bunlardan farklı olarak, hayat siklusunu tamamlamak için iki ayrı konağa ihtiyacı yoktur. Ookist fazında bulaştırıcıdır. Ağız yoluyla alınan ookistler barsakta önce sporozoite, sonra genç trofozoit şekline dönüşür. Bütün gelişme şekillerine sadece barsak epitelinin yüzeyinde rastlanır. Dokuya invazyon yeteneği yoktur. Genç şekilleri 2-4 µm, ookistleri ise 5 µm çapında yuvarlak veya oval şekildedir.

● Epidemiyoloji:

Kriptosporidoz insidansı, süt çocuğu ve küçük çocukluk döneminde yüksektir. Turist ishalinin etkenlerinden olan Cryptosporidium türleri, hayvan dışkılarıyla kontamine olmuş su ve besin maddeleriyle bulaşır. Veteriner hekimlerde ve hayvancılıkla uğraşan kişilerde kriptosporidoz'un sık görülmesi, hayvandan-insana bulaşmanın önemli bir geçiş yolu olduğunu düşündürmektedir. İnsandan-insana bulaşma daha seyrekler. İnfeksiyöz özellikteki ookistler birçok ilaca ve çevre şartlarına dayanıklı olduklarından dış ortamda uzun süre canlı kalırlar (240).

● Klinik Belirtiler ve Bulgular :

İnsan kriptosporidozu; bol sulu, incebarsak tipi ishalle seyreder. Hastalığın süresi ve şiddeti hastanın immün sisteminin durumuyla ilgilidir. Sağlıklı kişilerde hafif seyirli ishal, bulantı ve karın ağrısına yol açar. Dışkıda eritrosit ve lökosit bulunmaz. Küçük çocuklarda seyrek de olsa dehidratasyona neden olabilir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda, özellikle de HIV enfeksiyonu olan kişilerde ağır seyreder. Böyle hastaların bir kısmında, günde 15 litre sıvı kaybına yol açabilen, koleraya benzer su gibi ishal görülebilir. Bulantı, kusma ve karın ağrısı, koleraya göre daha sık ve şiddetlidir. Hastalarda ateş yükselmez. AIDS'li hastaların kriptosporidoz'a bağlı ishali, kronikleşme eğilimi gösterir. Tedaviye cevap vermeyen ve vakaların çoğunda ölüm kadar devam eden ishal; direkt ölüm sebebi olmasa bile, sıvı-elektrolit kaybı, malnütrisyon ve kilo kaybına yol açarak klinik tabloyu daha da ağırlaştırır.

● Tanı:

Yakın zamana kadar ince barsak biyopsi materyalinin ışık ya da elektron mikroskopi incelemesiyle konabilen kriptosporidoz tanısı; artık, dışkı materyalinin çeşitli konsantrasyon ve boyama yöntemleri kullanılarak incelenmesiyle daha kolay hale gelmiştir (241). Giemsa, modifiye metilen mavisi preparasyonu ve modifiye EZN yöntemiyle boyama kriptosporidoz tanısında kullanılan önemli boyama yöntemleridir. İndirekt immünofloresans testlerinden de tanıda yararlanılmakta ve kitle taramaları yapılabilmektedir.

● Tedavi:

Kriptosporidoz'un etkili tedavisi yoktur. Ağır seyirli vakalarda sıvı-elektrolit replasmanı ile gerekir-

se total parenteral beslenme, semptomatik tedaviyi oluşturur. İmmüitesi kırık olan kişilerde, özellikle de HIV enfeksiyonu olan hastalarda spiramisin ile primetamin sülfadiazin denenmişse de, tedaviden sonuç alınamamıştır. İmmün sistem fonksiyonları normal olan hastalarda kriptosporidoz kısa sürede kendiliğinden geçtiğı için, tedavi gerekmez.

● Korunma:

Kriptosporidoz geçmişte hemen hiç bilinmeyen bir hastalık iken, son yıllarda önemli bir ishal nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Hastalık daha iyi tanındıkça, gerçek prevalans da artmaktadır. Temelde bir zoonoz olan kriptosporidoz'dan korunmak için, hayvanlarla temastan kaçınılmalıdır. Özellikle bağışıklığı kırık hastalarda izolasyon önlemleri uygulamak ve dışkıyla yayılmayı önlemek gerekir.

ROTAVİRUS İSHALİ

Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle çocuklarda viral gastroenteritlere sık rastlanır.

Rotavirus en sık rastlanan viral gastroenterit etkenidir (242). Reoviridae ailesi içinde yer alan, ikoza-hedral simetri gösteren, 70 nm çapında, çift sarmal RNA virusudur. Rotavirusların serolojik olarak sınıflandırılmasında 3 farklı yapısal protein önemli rol oynar. VP-6 iç kapsidde yer alan en önemli yapısal proteindir. Bu proteine karşı antiserum da üretilmiştir. A grubunda yer alan, insan için patojen rotavirusların çoğu bu antiserum ile çapraz reaksiyon verir. ELISA yöntemiyle sadece A grubu rotaviruslar araştırılır. Viral hemaglutinin (VP-3) ve glikoprotein yapısındaki VP-7 dış kabuk proteini antiijenleridir. Bu antiijenlere karşı oluşan antikorlar yardımıyla 4 farklı rotavirus serotipi belirlenmiştir (243,244).

A grubu dışında kalan rotaviruslar da insanda infeksiyon meydana getirebilir. Bu viruslar yapı olarak A grubuyla aynı olmakla birlikte ortak grup antiijeni taşımazlar.

B grubuna dahil atipik rotavirusların A grubunun tersine erişkinlerde ishale neden olduğu gösterilmiştir (245).

● Epidemiyoloji

Süt çocuğu ve küçük çocukta rotavirus en sık rastlanan ishal etkenidir. Özellikle kış aylarında salgınlara yol açar. Erişkin infeksiyonu asemptomatik ve hafif seyirlidir. Kontamine su ile meydana gelen rotavirus ishali salgınları bildirilmiştir. İnfeksiyon fekal-oral yolla bulaşır. Kalabalık toplumlarda insidans yüksektir.

Çocuk rotavirus ishalini takiben ailenin 1/3'ünde de infeksiyon meydana gelebilir (246).

● Patogenezi ve Patoloji

Rotavirus incebarsak mukoza epitelini tahrip ederek ishale yol açar. İncebarsak biyopsi materyalinde; villuslarda kısalma ve lamina propria'da mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenir. D-ksiloz absorpsiyonu ve disakkaridaz aktivitesinde fonksiyonel bozukluklar meydana gelir. Bu bozukluklar, ishal geçtikten sonra kısa sürede normale döner. Rotavirus antikorlarından zengin olan kolostrium, yenidoğanı infeksiyondan korur. Hayatın ilk üç yılında rotavirus infeksiyonu sık olarak tekrarlar ve ağır seyreder. Anne sütü ile beslenen çocuklarda bu oran düşüktür.

● Klinik Belirti ve Bulgular:

İnkübasyon dönemi 48-72 saattir. Asemptomatik infeksiyondan, ağır dehidratasyona sebep olan ishale kadar değişik klinik tablolar gösterebilir. Sıklıkla ateş ve kusma ishale eşlik eder. Karın ağrısına az rastlanır. Seyrek de olsa kanlı ishal görülebilir. Vakaların yarısında 39°C'ye varan ateş yükselmeleri olur. Hasta çocukların 1/3'ünde koinsidans olduğu düşünülen üst solunum yolu infeksiyonu bulguları vardır. Hastalık genellikle 5-6 günde kendiliğinden iyileşir. Vakaların %5-10'unda uzun süreli laktoz intoleransı gelişir.

Primer infeksiyondan sonra görülen nükslerde semptomlar daha hafiftir. İmmünoşüpresyonlu çocuklarda kronik ishal nedeni olabilir. Çok hafif seyirli olan erişkin infeksiyonunda ölüm oranı, dikkate alınmayacak derecede düşüktür.

● Prognoz

Bütün viral gastroenteritlerde olduğu gibi, rotavirus gastroenteritinde de prognoz çok iyidir. Viral döküntü, otitis media, karaciğer absesi, Re Ye Sendromu, Kawasaki hastalığı, ensefalit, kronik laktoz intoleransı şeklinde seyrek komplikasyonlar bildirilmiştir. Rotavirus gastroenteritinden ölümler; altta yatan başka bir hastalığı olan çocuklarda, yeterli sıvı-elektrolit replasmanının sağlanamamasından kaynaklanır.

● Tedavi:

Oral sıvı-elektrolit replasmanı çoğu vakada tedavi için yeterlidir. Ticari olarak hazır bulunan oral rehidratasyon paketleri, uygun miktarda su ile hazırlanarak ağızdan ya da nazogastrik tüp yardımıyla verilir. İshal sırasında, anne-sütü ile beslenmeye kesinlikle ara verilmemelidir. Ağır vakalarda parenteral sıvı-elektrolit replasmanı gerekir.

● Korunma:

Erken çocukluk çağında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan rotavirus ishalinden korunmada en önemli faktör lokal, salgısal immünitedir. Sekretuar IgA düzeyini artırmaya yönelik canlı, oral rotavirus aşısı ile geniş boyutlu saha çalışmaları yapılmakta ve oldukça iyi sonuçlar bildirilmektedir(247).

ADENOVİRUS GASTROENTERİTİ

Adenovirüsler; 70-80 nm çapında, çift sarmal DNA virüsleridir. Yeni tanımlanan 40 ve 41 numaralı iki enterik adenovirüs serotipi çocuklarda akut gastroenterite neden olur. Bu iki serotip; değişik doku kültürlerine ihtiyaç göstermesi, ishalleri dışkıdan izole edilmesi, birbiriyle aynı DNA restriksiyon enzim paternlerine sahip olması ve diğer klasik 39 adenovirüsü nötralize eden antiserumlarla reaksiyon vermemesi bakımından tipik adenovirüslardan ayrılır (248).

● Epidemiyoloji:

Enterik Adenovirüs serotip 40 ve 41; süt çocukluğu ve küçük çocukluk döneminin bakteriyel olmayan gastroenteritlerinde önemli etkenler arasında yer alır. Erişkinlerde ishale neden olmayan enterik adenovirüs'ler, çocuklarda rotavirüs'lardan sonra ikinci sıklıkla barsak infeksiyonuna neden olurlar. Adenovirüs ishallerine en sık yaz aylarında rastlanır.

● Patogenez ve patoloji

İshal oluşturma mekanizması, rotavirüs'unkiyle benzerlik gösterir.

● Klinik belirti ve bulgular:

Adenovirüs gastroenteriti, rotavirüs ishalinden daha hafif seyirliidir. Kusma ve dehidratasyon daha seyrek-tir. En önemli semptom olan ishal, bazen 8-12 güne kadar uzayabilir. Prognozu iyidir.

● Tanı:

ELISA yöntemi ve lateks aglutinasyon testiyle dışkıda adenovirüs antijenini aranır.

Caliciivirus, Astrovirus, Coronavirüs, Norwalk virüsü ve benzer ajanlar ile diğerk küçük yuvarlak virüsler, özellikle çocuklarda incebarsak tipi ishale neden olurlar. Hafif seyirli olan bu hastalıkların prognozu çok iyidir. Genellikle tedavisiz, kendiliğinden iyileşirler (248).

FUNGAL İSHALLER

Candida türleri içinde en önemlisi ve dışkı materyalinden en sık izole edileni *Candida albicans*'tır. Bu mikroorganizma sağlıklı kişilerin %20-30'unda barsak flora üyesi olarak bulunur (11). Diğer *Candida* türlerinden *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis* ve *C.guilliermondii* de florada bulunabilir.

Candida türleri; 2.5-5 µm çapında, oval veya yuvarlak, hareketsiz, Gram-pozitif mikroorganizmalardır. Glukozlu Sabouraud besiyerinde; nemli ortamda ve oda ısısında, yuvarlak, gri-beyaz krem renginde koloniler oluşturarak ürerler.

Candida türleri normal insanda gastroenterit etkenleri arasında yer almaz. Ancak; yenidoğan ve ileri yaşlılık dönemlerinde, maligniteli, diyabetik ya da immünoşüpresyonlu hastalarda, uzun süredir geniş spektrumlu antibiyotik, kortikosteroid ve immünoşüpresif ilaç uygulananlarda incebarsak tipi, sulu ishale neden olurlar. *Candida* ishalinde ateş yükselmez. Hastaların dışkıсында kan ve mukus yoktur. Dışkının mikroskopik incelemesinde de fekal lökosit ve eritrositler görülmez (11).

İmmünitesi kırık hastalarda invazyon yeteneği de gösterebilen *Candida* türleri; mukokütanöz hastalıkların yanı sıra endokardit, piyelonefrit, pnömoni, meninjit ile kan dolaşımına katılarak sistemik infeksiyon bulgularıyla seyreten kandidemiye (fungemi) yol açabilirler.

Candida gastroenteritinde, oral yolla nystatin kullanımı tedavi için yeterlidir. Sistemik kandida infeksiyonlarında ise flukanazol ve amfoterisin B kullanılır.

Rhizopus ve *Absidia* türleri, *Histoplasma capsulatum* ile *Paracoccidioides* de immünitesi kırık ishalleri hastaların dışkısından izole edilmiştir (11).

M A T E R Y A L V E M E T O D

Haziran-Kasım 1990 döneminde Anabilim Dalımız Polikliniğine ve İç Hastalıkları Acil Polikliniği'ne başvuran akut ishalli vakalar klinik ve laboratuvar yönleriyle değerlendirildi. Akut ishali olan ve antibiyotik-antidiyareyik ilaç kullanmamış hastalar çalışma kapsamına alındı.

Vakaların ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra sistemik muayeneleri yapıldı. Dehidratasyon ve hipovolemik şok belirtileri gösterenler, servisimize yatırılarak sıvı-elektrolit replasmanına bağlandı. Bu hastaların nonspesifik ve spesifik laboratuvar incelemeleri de tedaviyle birlikte yürütüldü. İshalli hasta izleme protokolümüzün gereği olarak; yüksek ateş, toksik tablo ve kanlı-mukuslu ishalle seyreden vakalar da yatırılarak takip edildi.

Genel durumu iyi olan hafif ve orta şiddetteki ishal vakaları; anamnez, fizik muayene ve ilk basamak laboratuvar işlemleri tamamlandıktan sonra gerekli önerilerde bulunularak evlerine gönderildi. Böyle hastalar klinik ve laboratuvar iyilik sağlanıp, taşıyıcılık yönünden de kontrolleri tamamlanıncaya kadar, polikliniğimizce ayaktan izlendi.

Tüm hastalar için aşağıda örneği verilen "Akut İnfeksiyöz İshalli Hasta İzleme Formu" dolduruldu. Vakaların klinik ve laboratuvar takipleri de forma uygun olarak gerçekleştirildi.

AKUT İNFEKSİYÖZ İSHALLİ HASTA İZLEME FORMU

SORGU

Adı Soyadı; yaşı; cinsiyeti :
Adresi ve telefon numarası :
Eğitim düzeyi ve mesleği :
İshalin başlama tarihi ve
başlangıç şekli; kuluçka dö-
nemi; prodromal semptomların
varlığı :
Dışkılama adedi/gün :
Dışkının miktarı ve kıvamı :
Ateş :
Tenezm ve rektal inkontinans :
Karın ağrısı varsa karakteri
ve lokalizasyonu :
Bulantı ve kusma varlığı,
sayısı; kusmuk materyelinin
içeriği :
Dışkı rengi; kan, mukus,
cerahat ve sindirilmemiş
gıda artığı varlığı; dışkının
kokuğu :
Uykuya eğilim, baş dönmesi,
göz kararması, senkop anemnezi:
Şüpheli gıda alımı (et, süt
ürünleri, taze sebze ve meyve,
deniz ürünü, konserve) :
Diseptik yakınma; antasid,H₂
reseptör blokleri kullanımı;
gastrektomi anamnezi :
İçme ve kullanma suyunun
niteliği; sular kesiliyor mu?
beklemiş su mu kullanılıyor? :
Havuz, kaplıca, göl veya deni-
ze girme anamnezi :
Seyahat anamnezi :
Daha önce ishal anemnezi var mı?
Daha önce parazit düşürmüş mü?:
Antibiyotik kullanımı; motili-
teyi azaltıcı ilaç kullanımı :
Kronik hastalık anamnezi :
Aile içinde ve çevrede ishalli
vaka var mı? :
Tuvalet eğitimi; el yıkama gibi
genel hijyen kurallarına uyu-
luyor mu? :
Kırsal kesimde mi, şehir mer-
kezinde mi oturuluyor?
Yörenin alt yapı sistemi nasıl:
İshalin mevsimsel özelliği var mı:

FİZİK MUAYENE

Genel durum :
Ateş: Bilinç durumu :
Dehidratasyon bulguları
(dil kuruluğu, turgor ve
tonus, göz kürelerinin durumu,
periferde soğukluk ve solukluk,
siyanoz) :
Hiperventilasyon :
Tansiyon arteriyel :
Nabız dakika sayısı :
Batin palpasyonu :
Hepatosplenomegali :
Döküntü :
Barsak sesleri :
Kas fasikülasyonları, kramp,
tetani :

LABORATUVAR BULGULARI

Hct: Lökosit :
Lökosit formülü:
BUN: Kreatinin :
Elektrolitler :
İdrar incelemesi :
Serolojik inceleme :
Hemokültür :

DIŞKI İNCELEMESİ

Makroskopik inceleme :
Mikroskopik inceleme :
Dışkıda benzinin testi :
Dışkının sindirim fonksiyonları:
yönünden incelenmesi :
Kültür ve identifikasyon :
Antibiyotik duyarlılık testi :

TEDAVİ

Sıvı,elektrolit replasmanı (sıvı
cinsi, uygulama yolu, süresi) :
Antibiyotik tedavisi (cinsi,
doz, süre, uygulama yolu) :
Klinik seyir ve sonuç,hospi-
talizasyon süresi :

İZLEME VE KORUNMA

Nüks kontrolü :
Portörlük araştırması :
İzolasyon :
Atıkların zararsızlandırılması :
Çevre sağlığı önlemleri :
Bildirim :

Anamnez ve fizik muayeneyi takiben laboratuvar incelemelerine başlandı. Tüm hastaların hematokrit, lökosit sayımı, periferik formül, BUN, kreatinin, elektrolit düzeyleri ve tam idrar tetkikleri rutin olarak yapıldı. Ayrıca, gerek duyulan hastalardan Gruber Widal aglütinasyon testi için 2 hafta geçtikten sonra tekrarlanmak üzere akut faz serumları elde edildi. Yüksek ateşle seyreden vakaların en az 3 kez ve usûlüne uygun olmak üzere hemokültürleri alındı.

Hastalardan dışkı materyali elde edilir edilmez, mikrobiyolojik incelemelere başlandı. Kapsamlı olarak planlanan bu incelemelerde işlem önceliğini vakaların anamnez ve fizik muayene bulguları belirledi. Örneğin; intestinal amibiyaz kuşkusu olan bir hastada ilk laboratuvar işlemi, dışkıda hareketli E.histolytica trofozoitlerini saptamaya yönelik direkt mikroskopik incelemeydi.

Etyolojik tanıya ulaşmak amacıyla, laboratuvarımızda uygulamaya çalıştığımız işlemler; tez çalışmamızın bundan sonraki bölümünde "geniş zaman kullanılarak" kitap diliyle kaleme alındı.

DIŞKI ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Dışkı ile atılan mikroorganizma sayısı akut fazda fazla olduğundan, dışkı örneği hastalığın erken döneminde alınmalıdır. Dışkı kabı geniş ağızlı, ağzından sızdırmayan temiz cam veya plastik kap olabilir. İçinde sabun ya da deterjan artığı bulunmamalıdır. Kullanılmadan önce otoklavda sterilize edilmesi ya da kaynar sudan geçirilmesi, kabın önceden kontamine olma riskini ortadan kaldırır. Dışkının idrar ile karışmamış olmasına da dikkat edilmelidir. Hastanın defekasyonu yoluyla kaba alınan taze dışkı tercih edilirse de; küçük çocuklarda, yatağa bağımlı hastalarda ya da uyanıklık kusuru gösterenlerde rektal sürüntü materyali alınır. Ayrıca, kampilobakteriyoz kuşkulu hastalardan, özellikle çocuklardan da rektal sürüntü materyali alınmalıdır. Bunun nedeni; kam-pilobakterlerin anal mukoza kıvrımları arasında bol miktarda bulunmasıdır. Rektal sürüntü materyali alınırken, rektuma doğru 3-4 cm ilerletilen eküvyon, rotasyon hareketi yaptırılarak geri çekilir. Bu yöntemin, rektum mukozasında da invazyon yapan Shigella cinsinden mikroorganizmaların izolasyon şansını artıracak ileri sürülmektedir (152). Amaç; eküvyonu sürtmek suretiyle, çok sayıda mikroorganizma içeren lezyonlu mukoza kısımlarının da elde edilmesini sağlamaktır.

Dışkı örneği laboratuvara ulaşır ulaşmaz mikrobiyolojik incelemelere başlanmalı, alınışından itibaren bir saatten fazla zaman geçmiş materyal incelenmemelidir. Çünkü; barsak flora üyelerinin metabolizmaları sonucu meydana gelen asid ürünler, ortamın pH'sını düşürecek ve aside duyarlı enterik patojenlerin çoğunun ölümüne yol açacaktır. İşlemlere başlamadan önce dışkının pH'sını değerlendirmek için pH kağıdı ya da indikatör madde kullanılması düşünülebilir. Renk değişikliği şeklinde kendini gösteren asidik pH değişimi saptandığında, ma-

teryal inceleme dışı bırakılır (1).

Bir saati aşan bir gecikme, zorunlu olarak meydana gelecektse, dışkı kaba alındıktan sonra içine eküvyon daldırılır. Bu sırada cerahatli ve mukuslu dışkı bölümlerinin de eküvyona bulaşması sağlanır. Rotasyon hareketi ile kaptan çıkarılan eküvyon, taşıma besiyerine batırılır. Mikroorganizma sayısını artırmak amacıyla, taşıma besiyerine en azından iki eküvyon ile batırma ekimi yapılmalıdır. Taşıma besiyerinin $+4^{\circ}\text{C}$ 'de tutulması *V.cholerae*, *Shigella*, *Campylobacter* ve *Yersinia* cinsinden bakterilerin izolasyonu açısından daha iyi sonuç verir. Materyalin kuruması ise izolasyon şansını çok azaltmaktadır (152).

Alkalen peptonlu su, *V.cholerae* için ideal bir taşıma besiyeridir (28). 10 g pepton, 5 g NaCl, 1000 cc distile suda çözündürülür. 1 N NaOH ile pH 9'a ayarlanır. Otoklavda, 121°C 'de 15 dakika süre ile sterilize edilerek steril şartlarda tüplere dağıtılır.

V.cholerae, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica* ve *E.coli* için Cary Blair taşıma besiyeri kullanılır (11).

Carry Blair dışkı taşıma besiyerinin bileşiminde;

- Disodyum fosfat 1.1 g
- NaCl 5 g
- Na tiyoglikolat 1.5 g
- Agar 5 g
- Distile su 991 cc bulunur.

Bu karışıma Sörensen'in 0.067 M tampon solüsyonundan ilave edilerek pH 8.1'e ayarlanır. Karışım berraklaşmaya kadar çalkalanarak ısıtılır. 50°C 'ye kadar soğutulduktan sonra üzerine yeni hazırlanmış %1'lik CaCl_2 çözeltisinden 9 ml ilave edilir ve pH 8.4'e ayarlanır.

Steril tüplere 7'şer ml olarak dağıtılır ve otoklavda 15 dakika sterilize edilir. Soğutulan besiyerlerinin kapakları sıkılaştırılarak kullanım için buzdolabında muhafaza edilir.

Carry Blair besiyerinden başka, taşıma besiyeri olarak Amies ve Stuart besiyerleri de kullanılabilir.

Amies besiyerinin hazırlanması: 1 lt distile suya 4 g agar katılır ve çözününceye kadar ısıtılır. Solüsyon henüz sıcakken:

NaCl 3 g
KCl 0.2 g
Na tiyoglikolat ... 1 g
Disodyum fosfat ... 1.15 g
Monopotasyum fosfat 0.2 g
%1'lik CaCl_2 (yeni 10 cc
hazırlanmış)
 $\text{MgCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$ %1'lik 10 cc

ilave edilir. Son pH 7.3'e ayarlanır. Eriyinceye kadar karıştırılır. Üzerine 10 g farmasötik nötral karbon eklenir. 5'er ml miktarlarda, vidalı kapaklı tüplere dağıtılır. Kömürün süspansiyon halinde kalmasını sağlamak amacıyla bir yandan da karıştırmaya devam edilir. Tüpler otoklavda 121°C 'de ve 20 dakika sterilize edilir. Nötral kömürün dağılması için tüpler başaşağı çevrilir. Redükleyici ajan olan sodyum tiyoglikolatın buharlaşarak uçmasına meydan vermemek için, karışım kapağı açık olarak, uzun süre ısıtılmamalıdır.

Stuart taşıma besiyerinin hazırlanması:

Na gliserofosfat 10 g
Na tiyoglikolat 1 g
 CaCl_2 dihidrat 0.1 g

1000 cc distile suya katılır. İyice karıştırılarak, vi-

dalı kapaklı tüplere 5'er cc dağıtılır. Otoklavda 121°C 'de 10 dakika sterilize edilir. Tüplerin kapakları sıkıştırıldıktan sonra oda ısısında muhafaza edilir.

Tamponlanmış gliserollü serum fizyolojik solüsyonu, Salmonella, Shigella, Yersinia ve E.coli cinsinden mikro-organizmalar için taşıma besiyeri olarak kullanılabilir. Bu solüsyon, Campylobacter jejuni ve Vibrio cholerae için ise uygun değildir (11).

Tüm bu taşıma yerlerine ekim, eküvyon ile yapılır. Materyal alınmadan önce, eküvyon pamuğunun steril serum fizyolojik ya da taşıma besiyeri ile nemlendirilmesi, izolasyon şansını artırmaktadır.

Rotavirus ve Adenovirus incelemesi için 1 g dışkı 9 cc fosfat tamponlu serum fizyolojik (PBS) ile sulandırılarak %10'luk dışkı süspansiyonu elde edilir. 2000 devirde 15 dakika santrifüje edilen süspansiyonun süpernatantı -20°C 'de, imkan yoksa $+4^{\circ}\text{C}$ 'de inceleme yapılincaya kadar saklanır.

Fosfat tamponlu serum fizyolojik solüsyonunun hazırlanması:

- Na_2HPO_4 10.96 g
- NaH_2PO_4 , H_2O 3.15 g

solüsyonları, distile su ile 1 lt'ye tamamlanarak stok solüsyon elde edilir. Bu solüsyonun 100 ml'sine 8.5 g NaCl ilave edilir ve toplam hacim distile su ile 1 lt'ye tamamlanır. Son pH 7.2-7.3'e ayarlanarak tüplere dağıtılır (249).

● Makroskopik inceleme

Normal pasaj ile taze dışkı örneği alınmışsa; dışkının rengi, kokusu, kıvamı kaydedilir. Kokusuz, piring suyu görünümündeki, gri-beyaz renkte su gibi dışkı, kole-

ra için tipiktir. Dışkı içinde kan, mukus ve cerahatlı kısımlar bulunup bulunmadığı, dikkatle gözlenir. Dışkıda köpüklü, yağlı görünüm, sindirilmemiş gıda artığı, helmint varlığı araştırılır. Melena özelliğinde dışkı görülürse, intestinal kanama yönünden gerekli tedbirler alınır (11).

● Mikroskopik inceleme:

Protozoonların trofozoit şekilleri özellikle E.histolytica trofozoitleri dış ortamda çok çabuk öldüklerinden, dışkının ilk olarak direkt mikroskopik incelemesi yapılır.

Temiz bir lam, önce vücut sıcaklığına kadar ısıtılır. Dışkının kanlı, mukuslu kısımlarından öze ile alınır. Üzerine 1 damla serum fizyolojik ilave edilerek ince bir süspansiyon elde edilir. Üzerine lamel kapatılarak vakit geçirilmeden 10x40 büyütmeyle incelenir. 10-60 µm büyüklüğünde, yuvarlak ya da oval, çekirdeği pek belirlenemeyen, psödopod çıkarak süratle hareket eden, eritrosit fagosite etmiş E.histolytica trofozoitlerinin görülmesi, barsak amibiyazı için tanı koydurucudur. Amipli dizanteride, dışkıda bol miktarda eritrosit görülür. Lökositler az sayıdadır. Bu incelemeyeyle Giardia intestinalis, Balantidium coli, Isospora belli trofozoit ve kistleri de görülebilir.

Protozoon kistlerinin belirlenmesi için; lam üzerine 1 damla dışkı, üzerine de 1 damla lugol solüsyonu konur. Lugolle boyandığı için, kistler bu yöntemle daha iyi ayırt edilir. Lugollü preparatta, dışkıda nişasta tanecikleri varsa, koyu mavi, mor boyanmış olarak görülür. Bu bulgu hastada karbonhidrat sindiriminin de bozulduğunu gösterir.

Fekal lökosit varlığının araştırılması için mukopürülan dışkı bölümünden 1 parça lam üzerine konur. Üs-

tüne 2 damla %1'lik metilen mavisi solüsyonundan damlatılarak tahta çubukla karıştırılır. Üzerine lamel kapatıldıktan sonra, nükleusun daha iyi boyanması için 2-3 dakika beklenir. Polimorf nüveli lökosit, lenfosit ve epitel hücreleri morfolojik görünümlerine bakılarak ayırt edilir. Dejenere olmuş, nükleusları iyi değerlendirilemeyen hücreler dikkate alınmaz. Şigellozda immersiyon objektifiyle her sahada 30'dan fazla nötrofil lökosit görülür. Tifo dışı salmonella enterokolitinde, EIEC'nin etken olduğu dizanteriform ishalde ve kampilobakteriyozda, şigellozdakinden daha az olmak üzere her sahada 20 civarında fekal lökosit görülür (1,11).

VIBRIO CHOLERAE İZOLASYONU

Uygun şekilde elde edilen dışkı materyali, faz-kontrast veya karanlık alan mikroskopuyla incelenir. Çok hareketli vibriyonların görülmesi ve bunların hareketlerinin polivalan V.cholerae serogrup O₁ antiserumu ilavesi ile inhibe edilmesi, tanıyı destekleyicidir. Ayrıca, Gram ya da sulu fuksin preparasyonu ile çok sayıda tipik morfoloji gösteren çomak saptanması da anlamlıdır. Dışkı ile akut dönemde kusmuk materyali;alkalen peptonlu su ve selektif TCBS besiyerine ekilir(28).

Alkalen peptonlu su besiyerinin hazırlanması

- Pepton 10 g
- NaCl 10 g

karişımına 1 litre distile su eklenir. Besiyeri pH'sı, NaOH solüsyonu ile 9'a ayarlanır. 121°C'de 15 dakika otoklavlandıktan sonra steril tüplere dağıtılarak, +4°C'de buzdolabında saklanır (249).

V.cholerae alkalen peptonlu su besiyerinin yüzeyinde zar biçiminde ürer.

TCBS (Tiyosülfat-Sitrat-Safra tuzu- Sukroz) besiyerinin hazırlanması:

Maya özütü	5 g	Ferrik sitrat	1 g
Pepton	10 g	NaCl	10 g
Sukroz	20 g	%0.2'lik bromtiol mavi	
Sodyum tiyosülfat	10 g	solüsyonu	20 ml
Sodyum sitrat	5 g	%1'lik timol mavisi	
Safra tuzu	5 g	solüsyonu	4 ml
Sodyum kolat	3 g	Agar	15 g

karişımı 980 ml distile su içinde çözündürülür. Homojen bir süspansiyon elde edilinceye kadar çalkalanarak kaynatılır. Besiyeri otoklavda steril edilmez. Son pH 8.6'ya ayarlanır ve steril petri kutularına dağıtılır (250).

2-3 öze dolusu dışkı ekilmiş alkalen peptonlu su besiyerinden, 37°C'de 6-8 saat inkübasyonu takiben, TCBS besiyerine pasaj yapılır. Hem pasaj yapılan, hem de dışkıdan direkt ekilmiş TCBS besiyerleri; 16-24 saat 37°C'de etüvde tutulduktan sonra muayene edilir. V.cholerae; TCBS besiyerinde 1-3 mm çapında, sarı renkli, "S" şeklinde koloniler meydana getirir. Şüpheli koloniler karanlık alan, ya da faz-kontrast mikroskopuyla incelenir. Hareketli vibriyonlar görülmesi, Gram-preparasyonda; Gram-negatif virgül şeklinde çomakların saptanması tanıyı kuvvetlendirir. Kesin tanı için, oksidaz-pozitif kolonilerle (tercihan TSA besiyerinde saf kültür halinde üretilmiş oksidaz-pozitif kolonilerle) polivalan V.cholerae serogrup O₁ antiserumu ile lam aglutinasyon testi yapılır. Olumlu sonuç verenler V.cholerae serogrup O₁, Ogawa ve Inaba antiserumlarıyla aglutinasyon testi yapılarak serotipleri belirlenir (28).

İzole edilen V.cholerae suşunun biyokimyasal özellikleri, Gram-negatif çomak testi ile araştırılır. (Biyokimyasal özelliklerin incelenmesi için kullanılan yöntemler; tezin "Salmonella cinsinden bakterilerin izolasyonu" bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.)

V.cholerae'nin biyokimyasal özellikleri:

- TSA besiyerinde; uçucu indol-pozitif, Ferguson besiyerinde; eriyen indol-pozitif.
- TSİ agar; K/A veya A/A, gaz oluşumu negatif, H₂S oluşumu negatif.
- Üre agar: Üreaz-negatif.
- Simmon's sitrat besiyeri: Sitrat-pozitif.
- Clark Lubs besiyeri: Metil kırmızısı (MR)-pozitif

- Clark Lubs besiyeri:

Voges Proskauer reaksiyonu

. V.cholerae biyotip cholerae (klasik): Negatif

. V.cholerae biyotip eltor : Pozitif

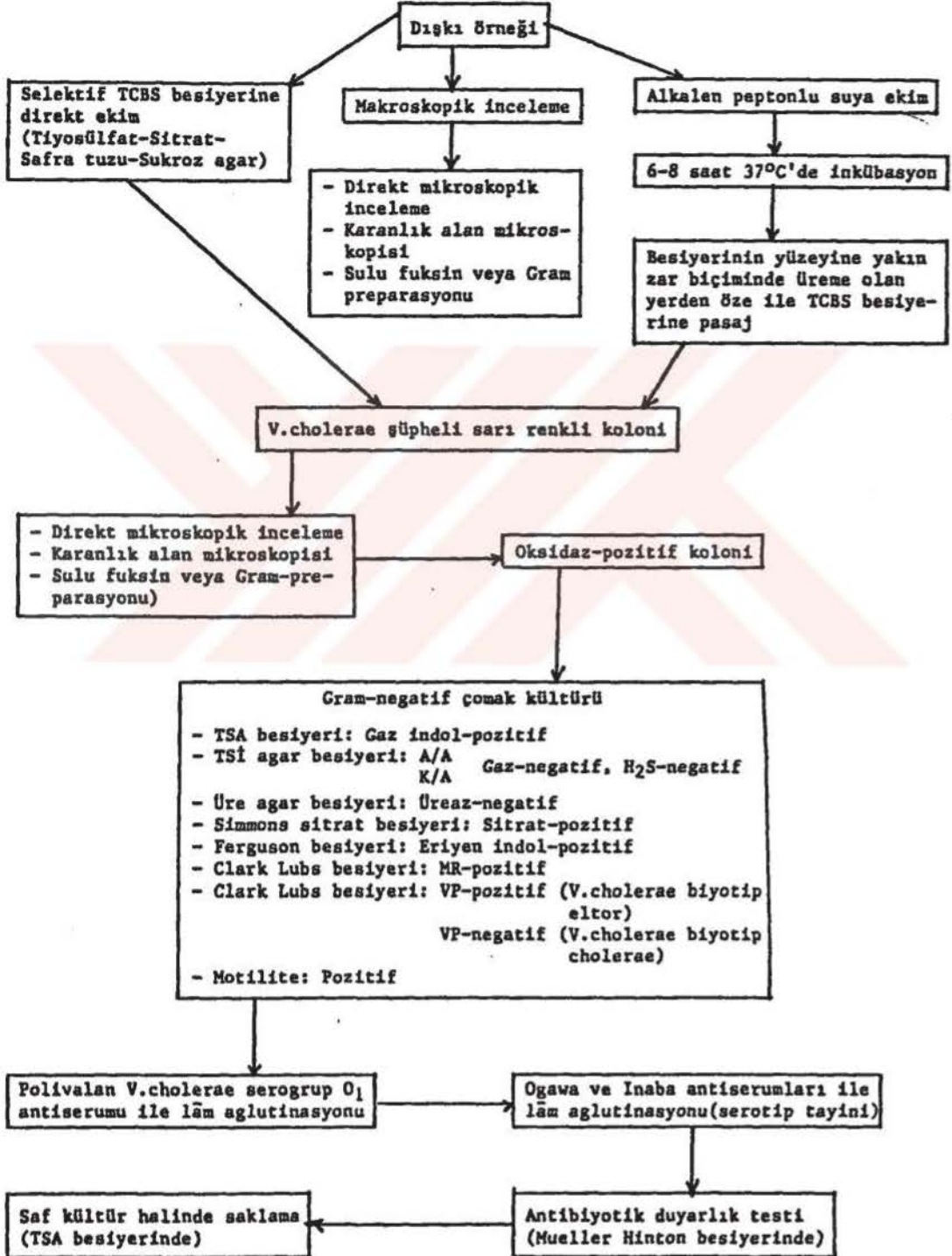
- Motilite testi: Pozitif

İzole edilen suşa, Mueller-Hinton besiyerinde disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlık testi yapılır.

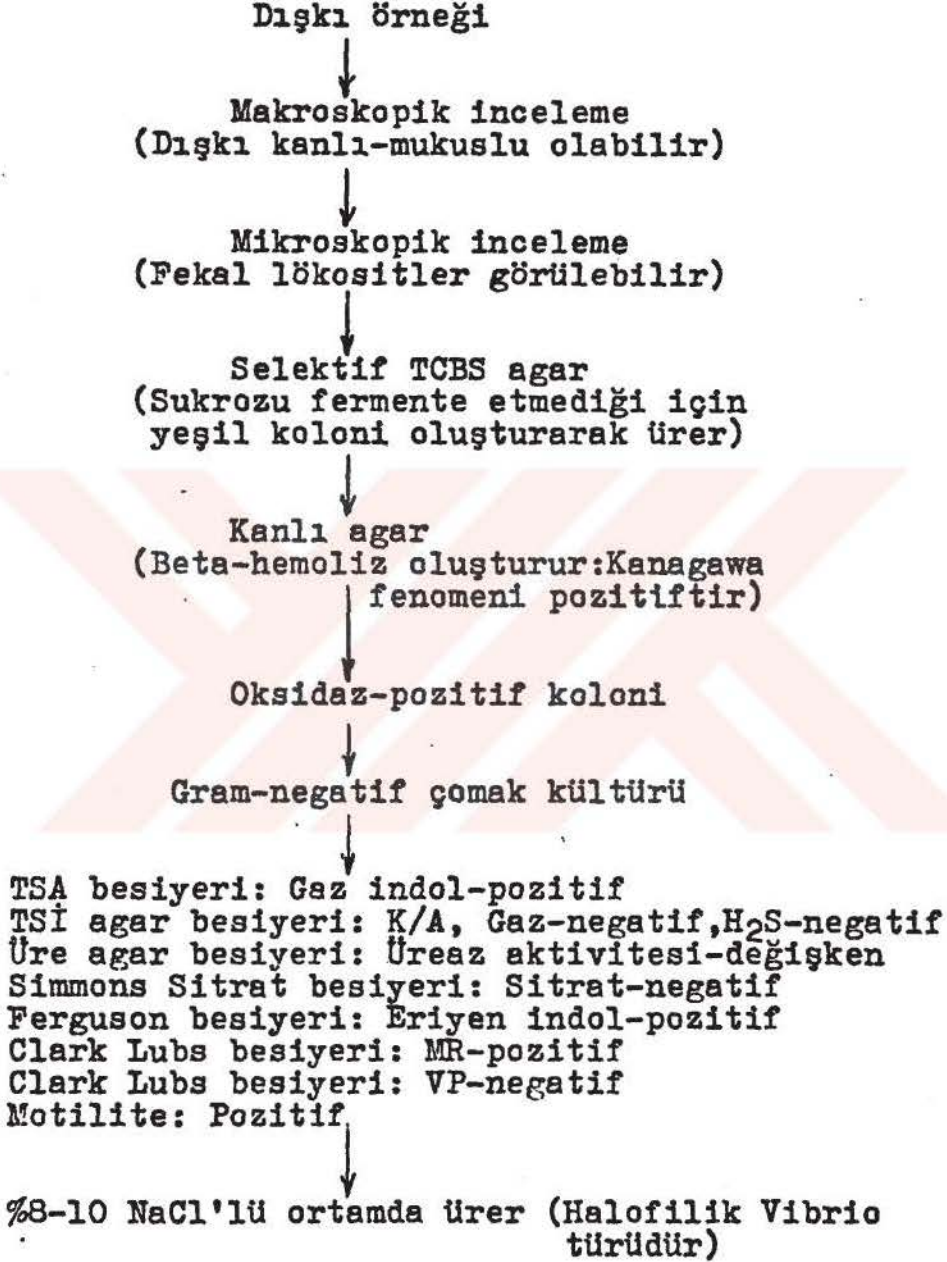
V.cholerae biyotip cholerae (klasik) ile, V.cholerae biyotip eltor'un bakteriyolojik ayırımı (28) .

	<u>Klasik biyotip</u>	<u>Eltor biyotipi</u>
Hemoliz (koyun eritrositleri)	-	+
Hemaglutinasyon (tavuk eritrositleri).....	-	+
Voges-Proskauer reaksiyonu	-	+
Polimiksin B direnci	-	+
Faj IV duyarlığı	+	-
Faj V duyarlığı	-	+

VIBRIO CHOLERAEE İZOLASYONU



VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS İZOLASYONU



CAMPYLOBACTER CİNSİNDEN MİKROORGANİZMALARIN İZOLASYONU

Dışkının kanlı-müküslü, cerahatli kısımlarından ya modifiye Carry Blair taşıma besiyerine ya da direkt olarak seçtirici özellikteki besiyerine ekim yapılır.

Agar oranı azaltılmış modifiye Carry Blair besiyerinin hazırlanışı:

- | | | | |
|-------------------------|-----|-----------------------|-------|
| - Disodyum fosfat | 5 g | - Na tiyoglikolat ... | 1.5 g |
| - NaCl | 5 g | - Agar | 3.5 g |

karişımın üzerine 991 cc distile su ilave edilir. Bileşim berrak hale gelinceye kadar çalkalanarak ısıtılır. 50°C'ye kadar soğutulur. Üzerine 9 ml yeni hazırlanmış %1'lik $CaCl_2$ solüsyonundan ilave edilir. Son pH 8.4'e ayarlanır. 7'şer ml'lik miktarlarda steril tüplere dağıtılır. Kullanıma hazır olarak buzdolabında muhafaza edilir.

Dışkıdan vakit kaybetmeden selektif besiyerine ekim yapılamayacaksa, hasta laboratuvara gelemiyorsa ya da hasta çocuk ise; dışkı örneği eküvyon ile alınarak modifiye Carry Blair taşıma besiyerine daldırma şeklinde ekilir. Bu besiyeri -4°C'de saklanmak kaydıyla 48 saat süre ile muhafaza besiyeri olarak da kullanılabilir. Bu amaçla Brucella buyyonu ve tiyoglikolatlı buyyon da kullanılabilir (110,126,153).

Dışkının müküslü, cerahatli bölümünden öze ile temiz bir lâm üzerine alınır. Bir damla serum fizyolojik ile karıştırılarak, ince bir süspansiyon elde edilir. Üzerine lâmel kapatılır ve faz kontrast ya da karanlık alan mikroskopisi ile direkt inceleme yapılır. Vibriyonlara benzer, virgül biçiminde kıvrık, çok hareketli çomakların görülmesi Campylobacter açısından anlamlıdır(154). Mikroskopik inceleme için dışkının, serum fizyolojik yerine Brucella buyyonu ile süspanse edilmesi daha iyi sonuç verir.

Brucella buyyonunun hazırlanması:

- Pankreas enzimleriyle sindirilmiş kazein 10 g
- Pepsin ile sindirilmiş hayvan dokusu 10 g
- Maya özütü 2 g
- Dekstroz 1 g
- NaCl 5 g
- Na bisülfid 0.1 g

karışımı 1000 cc distile su ile sulandırılır. Tüm maddeler çözününceye kadar çalkalanarak ısıtılır. 15 dakika 121°C'de otoklavlanır. Soğuduktan sonra aseptik şartlarda tüplere dağıtılır. Bu besiyeri taşıma ve muhafaza besiyeri olarak da kullanılabilir.

Lâm üzerine alınan dışkı süspansiyonu, sulu fuksin, kristal viyole ya da Gram yöntemiyle boyanır. İmmersiyon objektifiyle; Gram-negatif, soluk boyanan, kıvrık, martı kanadı şeklinde ya da "C" veya "S" harflerine benzer mikroorganizmalar aranır. Direkt inceleme ve boyalı preparasyon ile Campylobacter şüpheli çok sayıda mikroorganizma görülmesi %50-70 oranında teşhise yardımcıdır(154, 155). Campylobacter enterokolitinde büyük büyütmeyle her sahada 20 civarında fekal lökosit görülebilir.

Mikroskopik incelemeler sürerken, dışkının özel seçtirici besiyerlerine ekimi de en kısa zamanda yapılmalıdır. Seçici besiyeri olarak Campylobacter kanlı agar, Columbia agar ve Brucella agar besiyerlerinden biri kullanılır(156).

Campylobacter kanlı agar besiyerinin hazırlanışı:

- Proteoz pepton 15 g/lt
- Karaciğer ekstresi ... 2.5 g/lt
- Maya özeti 5 g/lt
- NaCl 5 g/lt
- Agar 12 g/lt

karışımı, 1000 cc distile su ile süspanse edilir.

Tamamen çözününceye kadar çalkalanarak kaynatılır. 121°C de 15 dakika otoklavlanır.

Brucella agarın hazırlanışı

Pepton 10 g
Sığır eti ekstresi 5 g
Dekstroz 10 g
NaCl 5 g
Agar 15 g

karışımına 1000 cc distile su ilave edilir. pH 7.5'a ayarlanır. Kaynatılarak gözündürülür ve otoklavda 15 dakika sterilize edilir.

Columbia agarın hazırlanışı:

Pepton 23 g
Nişasta 1 g
NaCl 5 g
Agar 10 g

karışımına 1000 cc distile su katılır. pH 7.3'e ayarlanır. Çözününceye kadar çalkalanarak kaynatılır. 15 dakika otoklavda sterilize edilir.

Besiyerlerinden biri hazırlandıktan sonra içine %5-10 oranında defibrine koyun ya da at kanı ilave edilir. Ayrıca bu safhada besiyerine ticari olarak hazır bulunan ve "Campylobacter selective supplement" denen antibiyotikli katkı maddesi de katılarak aseptik şartlarda steril petri kutularına dökülür.

3 çeşit antibiyotikli katkı maddesi vardır.

- 1- Skirrow antibiyotikli katkı maddesi: Vankomisin, Polimiksin B ve Trimetoprim içerir.
- 2- Butzler antibiyotikli katkı maddesi: Basitrasin, Siklohekzimid, Kolistin, Sefalozin, Novobiosin içerir.

3- Blaser-Wang antibiyotikli katkı maddesi: Vankomisin, polimiksin, B. trimetoprim, amfoterisin B ve sefalot-hin içerir (119,124,157).

Örneğin; Blaser-Wang kampilobakter seçici katkı maddesi ilave edilmiş kampilobakter kanlı agar besiyerine (Campy-BAP) plastik öze ya da eküvyon ile azaltma yöntemiyle ekim yapılır. Ekim işleminde; (oksidasyon yoluyla materyeldeki kampilobakter sayısını azaltacağından) demir öze kullanılmamalıdır. Petri kutusu mikroaerofilik ortam sağlayan özel anaerob kavanoza (Gas-Pak sistem) yerleştirilir.

Mikroaerofilik ortam sağlamak için, özel kavanozun içindeki hava vakumla boşaltılarak yerine %5 O₂, %10 CO₂, %85 N₂ içeren gaz karışımı verilir. Kavanozun manometresinde 0.2-0.4 Barr arası basınç elde edildiği görülünce musluk kapatılır. Kampilobakterlerin üremesi için gerekli olan mikroaerofilik ortamı sağlamak için "Gas generating kit" adı verilen ticari kitler de kullanılabilir.

Bu imkanlar yoksa , %3'lük CO₂'li ortam temin eden mumlu kavanoz kullanılır. Mumlu kavanoz yöntemi ile iyi sonuç almak için selektif besiyerine antibiyotikli katkı maddesinin yanısıra "Campylobacter growth supplement" denen, kampilobakterlerin aerob ortamda üremesini sağlayan yani mikroorganizmanın oksijene toleransını artıran "FBP" maddesi konur. Bunun içinde belli oranlarda demir sülfat, sodyum metabisülfid ve sodyum pirüvat bulunur. FBP'li besiyerine ekimi takiben petri kutusu mumlu kavanoza yerleştirilerek 42°C'lik etüve kaldırılır.

Üreme çoğunlukla 48. saatte belirginleştiğinden, ilk muayenelerin 48. saatte yapılması uygundur. Kavanozların her açılışında yeniden mikroaerofilik ortamın sağlanması gerekir (118).

Petri kutusunda; kirli-beyaz, gri renkte, 1-3 mm çapında, çoğunlukla "S" tipinde düzgün kenarlı, bazen "M" çok nadiren de "R" tipinde, ıslak görünümlü, akim yönünde yayılmaya eğilimli, hemoliz oluşturmayan koloniler görülür.

Campylobacter şüpheli koloniden direkt preparat yapılarak faz-kontrast ya da karanlık alan mikroskopu ile incelenir. Martı kanadı şeklinde, ok atar şekilde ya da eksen etrafında burgu hareketi yaparak dönen çok hareketli kampilobakterler görülür. Sulu fuksin ve ya Gram preparasyonunda soluk pembe boyanmış ince, kıvrık, "C" ya da "S" harflerine benzer morfoloji gösteren mikroorganizmalar görülür (118).

Bundan sonraki işlem, izole edilen kampilobakter şüpheli bakterinin biyokimyasal özelliklerinin araştırılmasıdır (158,159).

- Oksidaz testi: Steril petri kutusuna oksidaz ayıraçlarından biri, örneğin; tetrametil parafenilen diamino dihidroklorit emdirilmiş filtre kağıdı yerleştirilir. Plastik öze ya da eküvyon ile alınan koloni filtre kağıdı üzerine sürülür. 5-10 saniye içinde mor renk meydana gelirse, oksidaz testi pozitifdir. Tüm kampilobakter türleri pozitif oksidaz reaksiyonu verir. Aynı test lam üzerinde ve petri kutusunda da yapılabilir. Bakteride sitokrom oksidaz enziminin varlığını gösterir (118).

- Katalaz testi: Kampilobakter üremiş BHI (beyin-kalp infüzyon agar) besiyerinin yüzeyine %3'lük hidrojen peroksit solüsyonu damlatıldığında gaz kabarcıkları oluşursa katalaz testi pozitifdir. Kampilobakter türleri hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırıştırır. Gaz kabarcıkları görülmesi, oksijenin açığa çıktığını gösterir. İnsanda infeksiyon oluşturan kampilobakter türleri katalaz pozitifdir (118).

- Nitrat redüksiyon testi: Bu testin pozitifliği azot kaynağı olarak nitratların kullanıldığı anlamını taşır. BHİ buyyonunda bakteri, üç gün inkübe edilir. üzerine sülfanilik asit içeren A reaktifi ile dimetil alfa naftilamin içeren B reaktifi konur. 5 dakika içinde kırmızı renk oluşması bakterinin redüktaz enzimi aracılığıyla nitratı nitrite indirgediğini gösterir (118).
- Hipurat hidrolizi testi: C.jejuni türlerinin %90-95'i hipuratu hidrolize eder. Bakteri kolonisi %1'lik sodyum hipurat solüsyonu ile emülsifiye edilir. Ben Marri'de iki saat bekletildikten sonra üzerine 0.2 cc ninhidrin ayıracı konur. Koyu mor renk oluşumu pozitif reaksiyonu gösterir. C.jejuni'yi diğer türlerden ayıran en önemli testtir (127,129).
- H₂S oluşturma özelliğinin araştırılması: Demir sülfat, sodyum metabisülfid, sodyum pirüvat, L-sistein içeren Brucella agar veya BHİ agarına ekim yapılır. Uçucu H₂S oluşursa kurşun sülfür açığa çıkar ve besiyerinin ağzına sıkıştırılmış, kurşun asetat emdirilmiş kağıdın rengi siyahlaşır. Bu test TSI (Üç şekerli demirli agar) besiyerinde de uygulanır. Kampilobakter türleri içinde sadece C.hyointestinalis TSI'de H₂S meydana getirir (118).

Kampilobakter türlerinin sefalothin ve nalidiksik aside duyarlılığı değişkenlik gösterir. Bu özellikten tür düzeyinde ayırım için yararlanılır. Kampilobakter ekilmiş "Campy-BAP" besiyerine 30 µg'lık sefalothin ve nalidiksik asit diskleri yerleştirilir. 37°C'de 48 saat mikroaerofilik şartlarda inkübe edilir. Disklerin etrafında inhibisyon zonlarının oluşması, bakterinin bu ajanlara duyarlı olduğunu gösterir (118,160).

C.jejuni; %1 glisin ve %1 safralı ortamda ve %3.5' luk sodyum klorürlü ortamda ürer.%5 NaCl'li ortamda ise üremez(118).

Campylobacter cinsinden mikroorganizmalar karbon-hidratları fermente etmezler. Aminoasitleri dekarboksile ederek enerji sağlarlar (118).

19 karbonlu yağ asitlerinin redüksiyonu, türler arasında farklılıklar gösterir (161).

Tür düzeyinde identifikasyon için spesifik antiserumlarla lâm aglutinasyon testi yapılır (149,158,161,163).

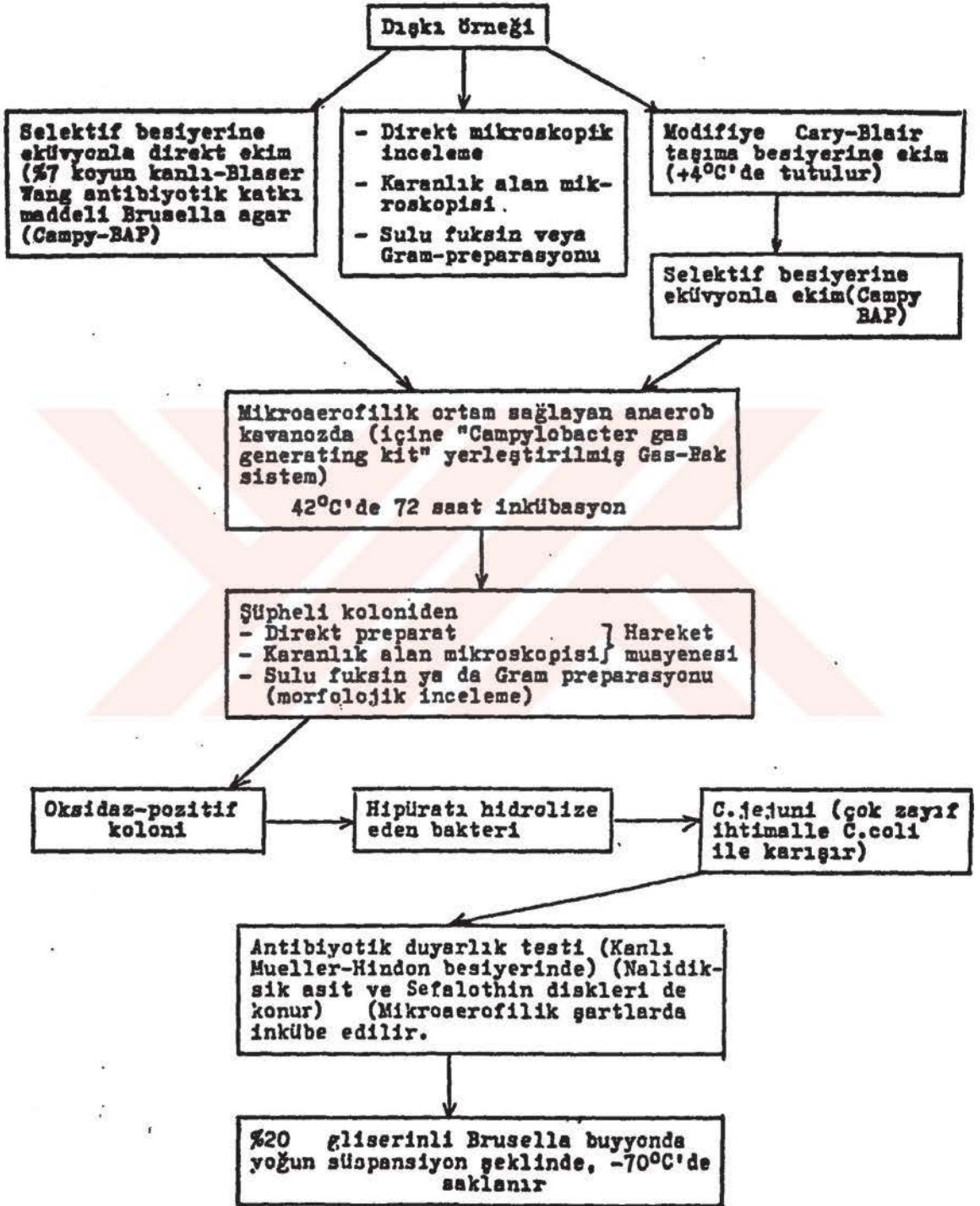
Dışkı süspansiyonu ve bakteri kültürlerinde; tür düzeyinde tanı için DNA problemleriyle yapılan çalışmalar sürdürülmektedir (159).

Serolojik tanı için ELISA testi geliştirilmiş, fakat henüz rutin kullanıma girmemiştir(119).

İzole edilen kampilobakterlerin antibiyotik duyarlılık testleri kanlı Mueller-Hinton besiyerinde yapılır. Değerlendirme için 37°C'de, mikroaerofilik şartlarda 48 saat inkübasyon gerekir. Kampilobakter türlerinin çoğu eritromisin, kloramfenikol, kotrimoksazol, tetrasiklin, aminoglikozid grubu antibiyotikler, nalidiksik asid, sefotaksim ve kinolon grubu antibiyotiklere duyarlıdır (148,160,164-167). Kampilobakterlerin beta-laktamaz oluşturduğu ve antibiyotiklere karşı kromozomal ve plazmid aracılığıyla direnç geliştirdiği bildirilmektedir(168).

İzole edilen kampilobakter suşunun uzun süreli saklanması için %20 gliserinli Brucella buyyonda yoğun bakteri süspansiyonu yapılır. İnkübe etmeden -70°C'iside birden dondurulur ve -20°C'de saklanır. Suş yeniden kullanılacağı zaman ısıtmaksızın, oda ısısında kendiliğinden çözülmesi beklenir (118).

CAMPYLOBACTER JEJUNI İZOLASYONU



SALMONELLA CİNSİNDEN BAKTERİLERİN İZOLASYONU

Dışkı örneğinin cerahatlı, mukuslu kısımlarından öze ile MacConkey, EMB, SS besiyerlerine azaltma yöntemiyle ekim yapılır. SS besiyeri, Salmonella ve Shigella dışındaki bakterilerin üremesini inhibe eden seçici özelliği yüksek bir besiyeridir. Bu nedenle SS besiyerine diğerlerine oranla daha bolca ekim yapılır. Bu arada, özellikle Salmonella cinsinden bakteriler için çoğaltıcı, diğerleri için inhibe edici özellik gösteren Selenit-F sıvı besiyerine 2-3 öze dolusu dışkı materyali ekilir. Bu dört besiyeri 35-37°C'lik etüve kaldırılır. Selenit-F besiyerinden 8-18 saatlik inkübasyonu takiben MacConkey, EMB, SS besiyerlerine pasaj yapılır ve bu besiyerleri de 24 saatlik inkübasyon için 35-37°C'lik etüve konur.

Mac Conkey besiyerinin hazırlanması:

Pepton	17 g	NaCl	5 g
Polipepton	3 g	Agar	13.5 g
Laktoz	10 g	Nötral kırmızı ..	0.03 g
Safra tuzu	1.5 g	Kristal viyole ..	0.001 g

karışımına, 1 litre distile su ilave edilir. Son pH 7.1'e ayarlanır. Bileşime son olarak %1 oranında süktroz ilave edilebilir. 121°C'de otoklavda 15 dakika sterilize edildikten sonra aseptik şartlarda steril petri kutularına dağıtılır.

Mac Conkey besiyeri, ayırt edici özellikte olup, bileşiminde bulunan safra tuzları, Gram-pozitif bakterilerin üremesini inhibe eder. Besiyerinde pH indikatörü olarak nötral kırmızı bulunur. Laktozu fermente eden bakteri kolonileri pembe-kırmızı renkte görünürken, fermente etmeyenler ise renksiz, şeffaf olarak ayırt edilir. Seçicilik Özelliği zayıftır(11).

EMB besiyeri de MacConkey gibi ayırt edici özellikte ve seçtirici özelliği az olan bir besiyeridir. Bileşiminde inhibitör madde olarak eozin ve metilen mavisi bulunur. Bu boyalar aynı zamanda pH indikatörüdür. Asid ortamda boyalar presipite olur. Besiyerlerindeki laktoz ve sü krozu parçalayan koloniler, mor veya kahverengi renkte görülür. Bu besiyerinde Klebsiella ve Enterobacter cinsinden mukoid natürdeki bakteriler daha iyi üreme gösterir. Laktozu parçalamayan bakteri kolonileri ise; renksiz, şeffaf görünümündedir.

Bu iki besiyeri (MacConkey ve EMB) yerine ayırt edici olarak Endo besiyeri de kullanılabilir. Endo besiyerinde inhibitör madde olarak sodyum sülfid ve bazik fuksin bulunur, pH indikatörü yoktur. Bu besiyerinin çalışma prensibi; bakteri metabolizması sonucu meydana gelen asetaldehidin, sodyum sülfid tarafından bağlanmasıdır. Laktozu fermente eden bakteri kolonileri kırmızı, pembe renkte görülür. E.coli türünden bakteri kolonileri kırmızı metalik parlaklık verebilir. Laktozu kullanmayanlar ise, renksiz veya soluk pembe renktedir.

SS besiyerinin özellikleri: Ayırt edici ve orta derecede selektif besiyeridir. İnhibitör madde olarak sifra tuzları ve sodyum sitrat bulunur. pH indikatörü olarak ise, nötral kırmızı vardır, H₂S indikatörleri Na tiyosülfat ile ferrik sitrattır. Karbonhidratlardan da laktoz bulunur. Laktozu fermente eden bakteriler, kırmızı renkte koloni yapar. Laktozu fermente etmeyenler ise renksiz koloniler meydana getirir. H₂S oluşturan bakteri kolonilerinin merkezi siyah olarak görülür. Ayırt edici, orta derecede seçtirici besiyerlerine örnek olarak, SS besiyeri dışında Dezoksikolat sitrat agar (DCA), Hektoen enterik agar (HE) ve Ksiloz lizin dezoksikolat agar (XLD) besiyerleri de verilebilir.

SS agar besiyerinin hazırlanması:

- Sığır eti özütü 5 g
- Proteoz veya polipepton 5 g
- Laktoz 10 g
- Safra tuzu 8.5 g
- Sodyum sitrat 8.5 g
- Sodyum tiyosülfat 8.5 g
- Ferrik sitrat 1 g
- Agar 13.5 g
- Nötral kırmızı 0.025 g
- Pırlanta yeşili 0.33 g

1 litre distile su ilave edilerek karıştırılır. Son pH 7'ye ayarlanarak karışım kaynama derecesinde ısıtılır, fakat otoklavda sterilize edilmez. 42-45°C'ye kadar soğutularak steril petri kutularına dökülür.

Yüksek dereceli selektif besiyeri olarak; bizmut sülfid agar ve pırlanta yeşili agar kullanılabilir(11).

Selenite-F besiyeri:

Salmonella cinsinden bakteriler ve bazı Shigella türleri için seçerek çoğaltıcı besiyeridir. Distile su içinde %0.4 oranında sodyum hidrojen selenit, %1 sodyum fosfat, %0.5 pepton, %0.4 laktoz çözündürülür. pH 7'ye ayarlanır, otoklavlanmadan 30 dakika su buharı akışında tutularak sterilize edilir ve 5'er ml miktarlarda tüplere dağıtılarak buzdolabında saklanır.

Hem dışkıdan direkt ekilmiş, hem de selenit-F çoğaltma buyyonundan pasaj yapılmış MacConkey, EMB ve SS besiyerlerinde uygun şartlarda inkübasyonu takiben görülen; renksiz, şeffaf koloniler; BİYOKİMYASAL İNCELEMELER için işaretlenir. SS besiyerindeki siyah merkezli renksiz koloniler de incelemeye alınır. Öncelikle OKSİDAZ testi yapılmalıdır. Bu test, üç şekilde uygulanabilir(98).

1- Oksidaz ayıracı (orto metil-parafenilen diamino dihidroklorit) emdirilmiş filtre kağıdı steril bir petri kutusuna yerleştirilir. Tahta, plastik ya da platin özeyle, laktoz-negatif şüpheli koloni alınarak, filtre kağıdı üzerine sürülür. 10 saniyede koyu mor renk meydana gelmesi, oksidaz testinin pozitif olduğunu gösterir. Bu test, bakteride sitokrom oksidaz enzimi varlığının kanıtıdır. Oksidaz-pozitif mikroorganizmalar Enterobacteriaceae ailesinden olmayıp, incelenmeleri gereksizdir. Oksidasyon nedeniyle, yalancı pozitif sonuç vereceğinden demir öze kullanılmamalıdır.

2- Şüpheli koloni lam üzerine alınır. Üzerine 1 damla oksidaz ayıracı damlatılır. Mor renk oluşursa, oksidaz testi pozitifdir.

3- Besiyerindeki şüpheli koloni üzerine oksidaz ayıracı damlatılır. Mor renk oluşursa, oksidaz testi pozitifdir.

Negatif oksidaz reaksiyonu veren bakterinin biyokimyasal özellikleri GRAM-NEGATİF ÇOMAK KÜLTÜRÜ ile araştırılır.

Oksidaz-negatif koloninin tepesine iğne öze ile deyilerek, TSA besiyerinin yatık kısmına zikzak şeklinde ekim yapılır. Besiyerinin ağız kısmına, indol ayıracı emdirilmiş kağıt sıkıştırılır. Bakteri; besiyerinde bol miktarda bulunan triptofan aminoasidini kullanıyorsa, meydana gelen gaz indol, sarı renkli indol kağıdının rengini pembe ya da kırmızı renge dönüştürür.

İzole edilen bakteri, TSA besiyerinde saf kültür halinde saklanabilir.

TSA (Tryptikaz soy agar) besiyerinin hazırlanması:

Pankreas enzimleriyle sindirilmiş kazein	15 g
Papaın ile sindirilmiş soya proteini	5 g
NaCl	5 g
Agar	15 g

1 lt distile su ile karıştırılır. Son pH 7.3'e ayar-

lanır. Bileşim kaynayınca kadar çalkalanarak ısıtılır; tüplere dağıtılarak 121°C'de 15 dakika otoklavlanılır. Dip ve yatık kısım meydana gelecek şekilde, eğik olarak yerleştirilerek soğumaya bırakılır. Katılan besiyeri buzdolabında saklanır.

TSA besiyerine ekimden sonra, şüpheli koloninin tam ortasına iğne öze ile dokunularak, TSİ (üç şekerli demirli agar) besiyerine ekim yapılır. Enterobacteriaceae ailesi üyelerinin ön identifikasyonu için kullanılan TSİ besiyerinde bakterinin üç temel özelliği belirlenir (251) Bunlar:

- 1- Glukoz fermentasyonu ve glukozdan gaz oluşturma yeteneği,
- 2- H₂S oluşturma özelliği (H₂S oluşumu besiyerinde demir içeren siyah bir çökelek şeklinde kendini gösterir).
- 3- Laktozu ve sakarozu fermente etme yeteneğidir.

İğne öze ile alınan bakteri besiyerinin dip sıvısında süspanse edilir. Eğri kısmın açılırtayı çizildikten sonra zikzak biçiminde yayarak, dik kısmında ise dibine kadar batırılarak ekim yapılır. Selektif bir besiyerinde inhibe olmuş flora üyeleri gözle görülmedikleri halde, halâ canlı olarak bulunabileceğinden, öze besiyerinde soğutulmaz ve şüpheli koloninin de sadece tepesine dokunulur. Agar içinde oluşan gazın basıncı, besiyeri içinde kabarcıklar ve parçalanmalara neden olarak, gaz yapımını görünür hale getirir. Usulüne uygun olmayan inokülasyon sonucu iğne öze, agar ile tüpün iç yüzü arasında, yeni oluşan gazın kaçmasına yol açacak bir kanal meydana getirir. Böylece besiyerinde gaz oluştuğu halde bunu gözlemek mümkün olmaz. Bu nedenle iğne öze, besiyerinin dik bölümünün tam ortasından aşağıya doğru dik olarak batırılmalıdır. Eğri bölümde, uygun reaksi-

yon için, ortamda yeterli oksijen bulunması gerektiğinden, burgulu-kapaklı tüplerin kapakları iyice gevşetilmelidir.

TSİ besiyerinde az miktarda glukoz, bunun 10 katı kadar konsantrasyonda da laktoz bulunur. Enterobacteriaceae ailesi üyeleri ve glukozu fermente eden diğer bakterilerde; glukozu parçalayan enzimler yapısal olarak bulunduğu ve bu bakteriler enerjilerinin çoğunu en basit şekerleri kullanarak sağladıklarından, besiyerinde öncelikle glukoz metabolize edilmeye başlanır. Diğer tüm şekerler Embden-Meyerhoff yoluna girmeden önce glukozla dönüşmek zorundadır. Glukoz kullanımı, hem son elektron alıcısı olan oksijenin bulunduğu eğri bölümde aerob olarak, hem de oksijen bulunmayan dik bölümde anaerob olarak gerçekleşir. Glukozu fermente eden bakteri mevcut olan tüm glukozu pirüvata indirgedikten sonra, pirüvata daha ileri metabolize ederek, Krebs siklusu yolundan, besiyerinin eğri bölümü üzerinde asit son ürünler oluşturur. Meydana gelen asit ise pH indikatörü olan fenol kırmızısının sarı renge dönüşmesine yol açar. Buna göre, glukozu fermente eden bakterinin inoküle edildiği TSİ besiyerinin, 6 saatlik inkübasyondan sonra, hem eğri hem de dik bölümünde sararma meydana gelecektir. Bakteri glukozu fermente etmezse, ya pH değişikliği olmayacak ve dik bölüm kırmızı kalacak, ya da alkali pH nedeniyle dik bölüm ilk renginden daha koyu kırmızı renk alacaktır. Bu durumda; bakterinin Enterobacteriaceae ailesi üyesi olmadığı sonucuna varılır.

Kısıtlı miktardaki glukoz tükendikten sonra, besiyerine laktoz veya sakarozu kullanabilen bir bakteri inoküle edilmişse, sıra bu şekerlere gelecektir. TSİ agar besiyerinde, glukozun on katı kadar laktoz ve sakaroz bulunduğu için, bakterinin asit son ürünler oluşturmalarını sürdürmeye yetecek kadar karbonhidrat vardır. 18-24 saatlik inkübasyondan sonra besiyerinin hem eğri, hem de dik

bölümü sararacaktır. Bu reaksiyona A/A (asid/asid) denir. Bu bakteri ise, laktozu fermente eden bir bakteri olarak idantifiye edilir. Gaz yapımı besiyerinin parçalanmasına veya tüpün içinde yükselmesine neden olur. Böylece gaz oluşturan, laktozu ve glukozu fermente eden bir bakteri Asid/Asid - Gaz(A/AG)olarak kaydedilir.

Denenen bakteri, besiyerindeki laktozu kullanamazsa, enerji kaynağı olarak besiyerindeki proteinler ve aminoasitleri kullanıp en kolay yoldan enerji üretmek zorundadır. Protein metabolizması, oksijenin bol olduğu eğik yüzey üzerinde cereyan eder. Pepton parçalanma ürünleri (örneğin; amonyak) alkali olduğundan fenol kırmızısı indikatörü yeniden başlangıçtaki kırmızı rengine döner. TSİ agar besiyerinde glukozu fermente eden, laktozu ise fermente etmeyen bir bakteri varsa, 18-24 saat inkübasyondan sonra eğri bölüm kırmızı, dik bölüm ise anaerop glukoz metabolizmasından dolayı sarı olur. Bu reaksiyona alkali/asid (Alk/A veya K/A) adı verilir.

Glukozu fermente etmeyen bakteriler de pepton kullanımını sonucunda, eğri bölümde alkali ürünler oluşturabilir. Böyle reaksiyonlar Alkali/Alkali (Alk/Alk veya K/K veya Alkali/Değişiklik yok) şeklinde kaydedilir.

Gerek laktozu fermente eden, gerekse etmeyen bakteriler H_2S oluşturabilir. Meydana gelen siyah çökelek dik bölümün rengini maskeleyecek kadar bol miktarda olabilir. Bu durumda, bakterinin glukozu fermentasyon ya da oksidasyon yeteneği, pepton konsantrasyonu düşük olan O-F besiyerinde incelenir.

Salmonella typhi, TSİ besiyerinde Alkali/Asid reaksiyonu verir, H_2S oluşturur, gaz oluşturmaz.

Salmonella cinsinden diğer bakteriler de Alkali/Asid reaksiyon verir. H_2S ve gaz oluşturma özellikleri türlere göre değişkenlik gösterir.

TSİ agar besiyerinin hazırlanması:

- Pankreas enzimleriyle muamele edilmiş kazein ... 10 g
- Pepsin ile muamele edilmiş hayvan dokusu veya
sığır eti ekstresi 10 g
- Pepton 20 g
- Glukoz 1 g
- Laktoz 10 g
- Sakaroz 10 g
- Ferröz sülfat veya ferröz amonyum sülfat 0.2 g
- NaCl 5 g
- Na tiyosülfat 0.3 g
- Agar 12 g
- Fenol kırmızısı 0.24 g

Bu maddeler 1 litre su ile karıştırılır ve otoklavda 15 dakika 121°C'de sterilize edilir. 2.5 cm dip, 3.8 cm yatık kısım meydana gelecek şekilde eğik olarak yerleştirilerek soğumaya bırakılır (252).

TSA ve TSİ besiyerlerine ekimden sonra üçüncü işlem olarak Simmon's Sitrat besiyerine iğne özeyle ekim yapılır. Bu besiyerinde bakterinin sitratı tek karbon kaynağı olarak kullanıp kullanmadığı araştırılır. Şüpheli bakteri sitratı utilize ediyorsa, besiyerinin yüzey kısmında ürür ve besiyerinin rengi, yeşilden maviye döner. Renk değişimi için dört gün kadar beklemek gerekebilir. Şayet besiyerinin eğik kısmında bol miktarda bakteri üremesine karşın renk maviye dönmemişse, az miktarda inokulum ile sitrat besiyerine tekrar ekim yapılmalıdır.

Salmonella typhi ve S.paratyphi A sitrat negatif diğer Salmonella'lar sitrat-pozitifdir.

Sitrat besiyerinin bileşimi:

- Agar 20 g
- NaCl 5 g
- MgSO₄..... 0.2 g
- Amonyum dihidrojen fosfat . 1 g
- Dipotasyum fosfat 1 g
- Na sitrat 2 g
- Brom timol mavisi 0.08 g
- Distile su 1000 ml
- Besiyerinin pH'sı 6.8

Biyokimyasal özelliklerin araştırılmasında dördüncü basamak bakterinin Üreaz aktivitesinin incelenmesidir. Şüpheli koloniden üre agara iğne özeyle ekim yapılır. Mikroorganizma üreyi hidrolize ederek amonyak meydana getirirse, (amonyak alkali olduğundan) sarı olan besiyeri, pembe-kırmızı renge dönüşür (253).

Üre agar besiyerinin hazırlanması:

- | | |
|--------------------|--------------------------------|
| - Pepton 1 g | - Monopotasyum fosfat 2 g |
| - Glukoz 1 g | - Fenol kırmızısı 0.012 g |
| - NaCl 5 g | - Agar20 g |

Karışıma 1000 cc distile su ilave edilir. Son pH 6.9'a ayarlanır. 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilir. %29'luk üre solüsyonu hazırlanır. Steril bir bakteriyolojik filtreden geçirilerek süzülür. Bu solüsyon %10 konsantrasyonda olacak şekilde daha önce hazırlanan bileşime ilave edilir. 50°C'ye kadar soğutulduktan sonra aseptik şartlarda, 3-4'er ml steril tüplere dağıtılır. Eğri ve dip kısım meydana gelmesi için, eğik olarak soğumaya bırakılır (253).

Beşinci işlem eriyen indol oluşumunu araştırmaktır (249).Tryptofan aminoasidinden zengin sıvı bir besiyeri olan Ferguson besiyerine şüpheli koloniden ekim yapılır.

37°C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra, Kovacs ayırıcından 0.5 cc besiyerine kenarından sızdırmak suretiyle damlatılır. Yüzeyde kırmızı halka meydana gelmesi, eriyen indol varlığını gösterir. Kovacs ayıracı p-dimetil aminobenzaldehidin bütıl alkol ve derişik HCl'deki çözeltisidir. Triptofan'ın deaminasyonu sonucu oluşan indol ile birleşerek renkli bir son ürün meydana getirir. Ayıraç, kahverengi şişede ve buzdolabında saklanır.

Salmonella cinsinden bakteriler, indol-negatiftir.

Biyokimyasal incelemeler içinde yer alan diğer bir işlem; Metil kırmızısı deneyidir (254). Bakteri glukozu pürvat metabolizması yoluyla fermente ediyorsa, format ve ve asetat gibi asid son ürünler meydana getirir. 2.5 cc'lik Clark Lubs sıvı besiyerine ekim yapıldıktan sonra 48 saat 37°C'de inkübe edilir. Besiyeri üzerine 0.5 cc metil kırmızısı ayıracı damlatıldığında, saniyeler içinde kırmızı renk oluşması, asetat varlığını gösterir ve test pozitif olarak değerlendirilir. Ortamın pH'sı 6' dan düşüktür. Sarı renk negatif sonucun ifadesidir. Turuncu renk elde edilirse, 24-48 saatlik ilave inkübasyondan sonra test tekrarlanır.

Salmonella cinsinden bakterilerde metil kırmızısı testi pozitiftir.

Clark Lubs besiyerinin bileşimi:

- Tamponlanmış pepton 7 g
- Glukoz 5 g
- Dipotasyum fosfat 5 g
- Distile su 1 lt

Besiyerinin son pH'sı 6.9'a ayarlanır.

Laboratuvarımızda rutin olarak uygulanan son biyokimyasal test; Voges-Proskauer testidir. Bu test ile bak-

terinin glukozu fermente ederek asetil metilkarbinol ya da asetoin, butanediol oluşturup oluşturmadığı araştırılır. Clark-lubs besiyerine ekildikten sonra 37°C'de 48 saat inkübe edilen bakteri süspansiyonu üzerine, 0.6 cc %5'lik alfa-naftol ayıracı ile 0.2 cc %40'lık KOH damlatılır. Karışımın ısıtılmayı takiben pembe-kırmızı renk alması, testin pozitif sonuç verdiğini gösterir. Salmonella cinsinden bakterilerde VP testi negatiftir. (şüpheli durumda, bakteri süspansiyonu 24-48 saat daha inkübe edilerek, deney tekrarlanır (254).

Tez çalışmamız sırasında laboratuvarımızda rutin olarak uygulanan bu 7 işleme ek olarak, gerekirse; aminoasitlerin bakteri tarafından dekarboksilasyon ve dihidrolasyonu araştırılır. Lizin aminoasidi dekarboksilasyon, ornitin ve arjinin ise, önce dihidrolasyon sonra dekarboksilasyon yoluyla parçalanır. Testi uygulamak için, Moeller'in dekarboksilaz besiyeri kullanılır. İçinde glukoz, bromkrezol moru, krezol kırmızısı, enzim aktivatörü olarak piritoksal ve denenecek aminoasitler bulunur (250,255).

Sarı renk sadece glukozun fermente edildiğini gösterir. Mor renk ise aminoasid utilizasyonunun gösteresidir. Kontrol tüpü soluk mor olarak kalır. 4-14 gün süre inkübasyona devam edilebilir. şüpheli reaksiyon durumunda ortama %0.01'lik bromkrezol moru solüsyonu ilave edilerek 4 gün daha beklenir.

Salmonella paratyphi A hariç, diğer Salmonella türleri, lizin aminoasidini dekarboksile eder.

Salmonella typhi %3 oranında, S.paratyphi A %15 oranında, diğer Salmonella türleri ise %70 oranında arjinin dihidrolasyonu yapar.

S.typhi dışındaki diğer Salmonella'lar ornitin aminoasidini dekarboksile eder.

Fenil alanin ise, deaminasyon yoluyla utilize edilir. Fenilalanin agar besiyerinin eğri kısmına mikroorganizma ekilerek 24 saat inkübe edilir. Son ürün olarak fenilpirüvik asit meydana gelip gelmediği, 0.5 cc ferrik klorür ayırıcı damlatılarak araştırılır. Hemen yeşil renk meydana gelirse test pozitifdir. 10 dakika içinde renk tekrar uçarak kaybolacağından, ayıraç damlatılır damlatılmaz besiyerinin rengi gözlenmelidir (257).

Salmonellalar fenilalanin'i deamine etmezler.

Karar verilemeyen durumlarda şüpheli bakterinin maltoz, mannitol, eritritol, dulcitol, adonitol, sorbitol, arabinoz, rafinoz, ramnoz, melibiyoz gibi şekerlere etkisi teker teker araştırılabilir. %1'lik karbonhidrat solüsyonu içeren, içine indikatör madde konulmuş besiyerine mikroorganizma ekilir. Şeker fermente edilirse, asit son ürünler oluşur. Ayrıca besiyeri içine Durham tüpü ters olarak daldırılırsa gaz oluşumu da gözlelenebilir. Durham tüpü içinde hava kabarcığı görünmesi bakterinin aynı zamanda gaz da oluşturduğunun göstergesidir (256).

Tüm salmonellalar; mannitol, sorbitol ve melibiyozu fermente eder.

S.typhi ve S.paratyphi A hariç, diğer Salmonella türleri; yukarıdakilere ilave olarak D-ksilozu da parçalar.

S.typhi dışındaki salmonellalar; dulcitol, arabinoz ve ramnozu fermente eder.

Salmonella cinsinden bakterilerin bir proteinaz olan jelatin hidrolaz enzimi yoktur. Jelatin hidrolizasyonu, triptik soy buyyona konulmuş jelatinin 22°C'de eriyip, erimeğine bakılarak araştırılır (256).

Gerçek laktoz-negatif olan salmonellaların, hücre içinde β -galaktosidaz enzimi bulunmaz. Eğer mikroorganizma β -galaktosidaz ürettiyorsa; fakat, permeaz enzimi yoksa, laktozun hücre membranından geçişi çok yavaşlayacağından, laktozun parçalanması da gecikecektir. Bakteri-
de β -galaktosidaz varlığını araştırmak için; ONPG (Ortonitrofenil β -galaktopiranosid) testi yapılır. β -galaktosidaz, ONPG'yi enzim hidrolizi yoluyla parçalar. Son ürün olarak sarı renkli ortonitrofenol meydana gelir. Deney beta-galaktosidaz enzimi olan ONPG-pozitif mikro-organizmalarla kontrollü olarak yapılır (256).

Serolojik tiplendirmeye geçmeden önce, bakterinin hareket muayenesi de yapılmalıdır. Bunun için, katı besiyerinden buyyona ekilen bakteri 2-4 saat inkübe edilir. Mikroskopik muayenede akış yönüne ters yönlerde hareket eden bakteriler görüldüğünde, hareketlilik testi pozitif-
tir. Brownien hareketlerle karıştırılmamalıdır. Ayrıca, yarı-katı besiyerinde de hareket muayenesi yapılır. Baktırma kültürü yapılan hareketlilik tayini besiyerinde; 1 gecelik inkübasyondan sonra bulanma meydana gelmesi, bakterinin hareketli olduğunu gösterir (257).

Sonuç olarak;

Gaz ve eriyen indol negatif

TSİ agar besiyerinde K/AG H₂S (+) (Salmonella tür-
lerinin çoğu)

K/AG H₂S (-) (S.paratyphi A)

K/A H₂S (+) (S.typhi)

Üreaz negatif

Sitrat pozitif veya sitrat negatif (S.typhi, S.para-
typhi A)

MR pozitif

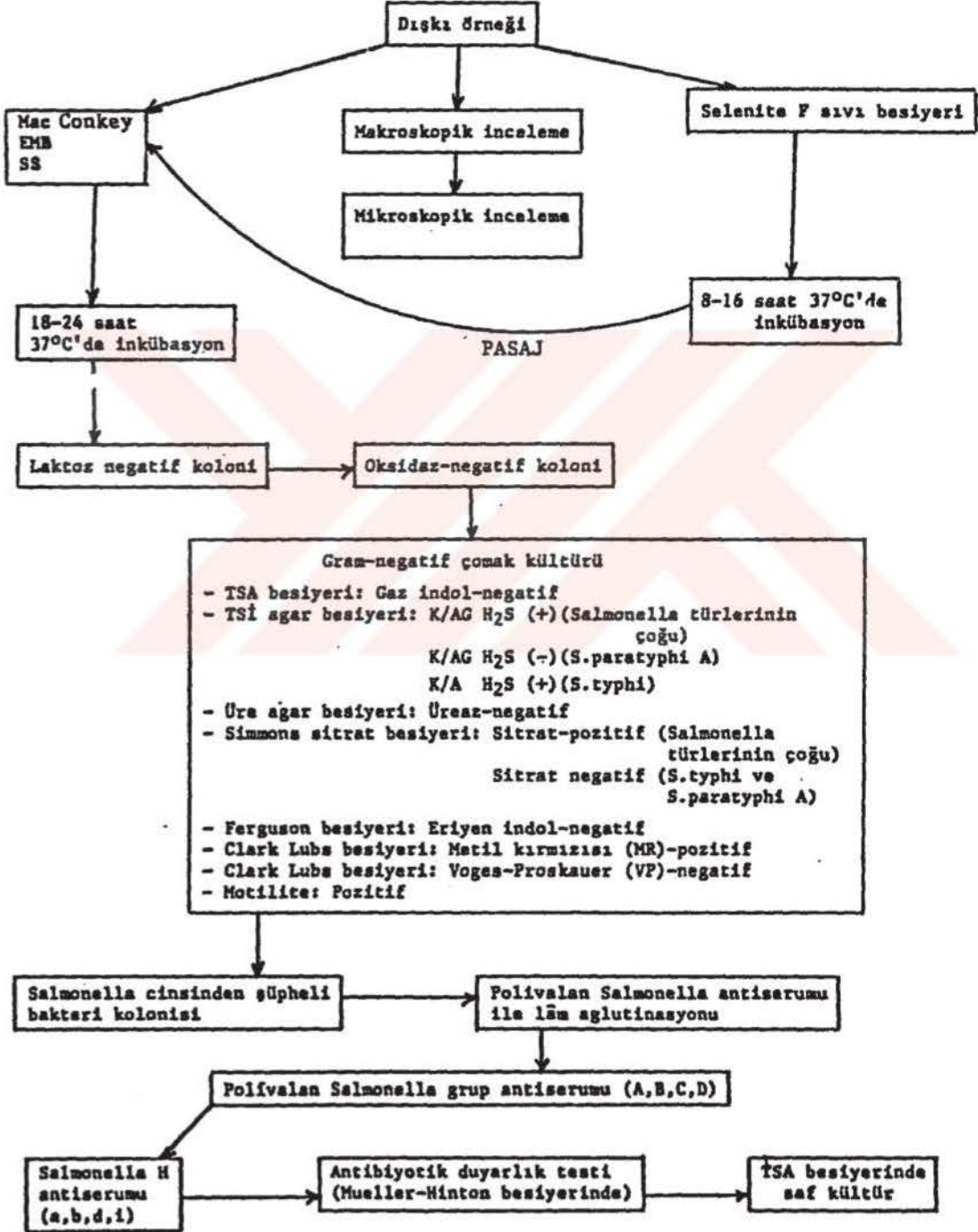
VP negatif

Hareket pozitif

bakteriler Salmonella cinsinden şüpheli bakteriler ola-
rak kabul edilir.

Önce polivalan O antiserumu ile lam aglutinasyonu yapılır. Şüpheli koloni öze ile alınır. Temiz bir lâm üzerinde bir damla serum fizyolojik ile süspanse edilir. Bakterinin serum fizyolojik ile aglutinasyon vermediğinden emin olunduktan sonra, 1 damla polivalan (O) antiserumu damlatılır. Öze ile karıştırıldıktan sonra lama rotasyon hareketleri yaptırılır. Bakteri Salmonella cinsinden ise, 2 dakikada gözle görülen aglutinasyon meydana gelir. Bundan sonra belirli O grubu antiijenlere karşı hazırlanmış Salmonella polivalan O grubu antiserumlarıyla bakteri karşılaştırılarak, grubu belirlenir. Polivalan O antiserumları ile aglutinasyon görülmezse, reaksiyonu engelleyen Vi anti-jeni olabileceği düşünülür. Bu kez Vi anti-jenini tahrip etmek amacıyla bakteri süspansiyonu 60°C'de 1 saat tutulduktan sonra lâm aglutinasyonu tekrarlanır. Ardından monovalan O ve H antiserumlarıyla lam aglutinasyonu yapılarak tür düzeyinde bakterinin adı konur(258).

SALMONELLA CİNSİNDEN BAKTERİLERİN İZOLASYONU



SHIGELLA CİNSİNDEN BAKTERİLERİN İZOLASYONU

Shigella cinsinden bakteriler dış ortam koşullarına son derece dayanıksız olduklarından, dışkının hastadan alınır alınmaz uygun besiyerlerine ekilmesi gerekir. Materyalin cerahatli, mukuslu kısımlarından öze ile alınarak MacConkey, EMB, SS ve Selenite-F besiyerlerine ekim yapılır. Bu sırada dışkının makroskopik ve mikroskopik incelemeleri de tamamlanmalıdır. Selenite F besiyerinden 37°C'de 8-16 saat inkübasyonu takiben MacConkey, EMB ve SS besiyerlerine pasaj yapılır. Direkt ekim yapılmış ve selenite F besiyerinden pasaj yapılmış Petri kutuları; 37°C'de 24 saatlik inkübasyon tamamlandıktan sonra muayene edilir. Renksiz, şeffaf, laktoz-negatif görünümlü kolonilerden önce oksidaz testi yapılır. Oksidaz-negatif bulunanlar, biyokimyasal incelemeler için sırasıyla; TSA, TSİ, Üre agar, Simmon's Sitrat, Ferguson ve Clark Lubs besiyerlerine ekilir. Clark Lubs besiyeri için 48 saat, diğerleri için 24 saat inkübasyondan sonra, eriyen indol, metil kırmızısı (MR) ve Voges-Proskauer (VP) testleri için ilave işlemler de tamamlanarak sonuçlar kaydedilir. Son işlem olarak da bakterinin hareket muayenesi yapılır.

- İndol: S.sonnei indol-negatiftir. Diğer Shigella türleri değişen oranlarda pozitif indol reaksiyonu verir.
- TSİ: K/A S.flexneri tip 6 glukozdan gaz oluşturur. Diğerleri gaz oluşturmaz. S.sonnei laktozu geç fermente eder. Bu suşlar pozitif ONPG reaksiyonu verir.
- Üreaz: Negatif
- Sitrat: Negatif
- MR: Pozitif
- VP: Negatif

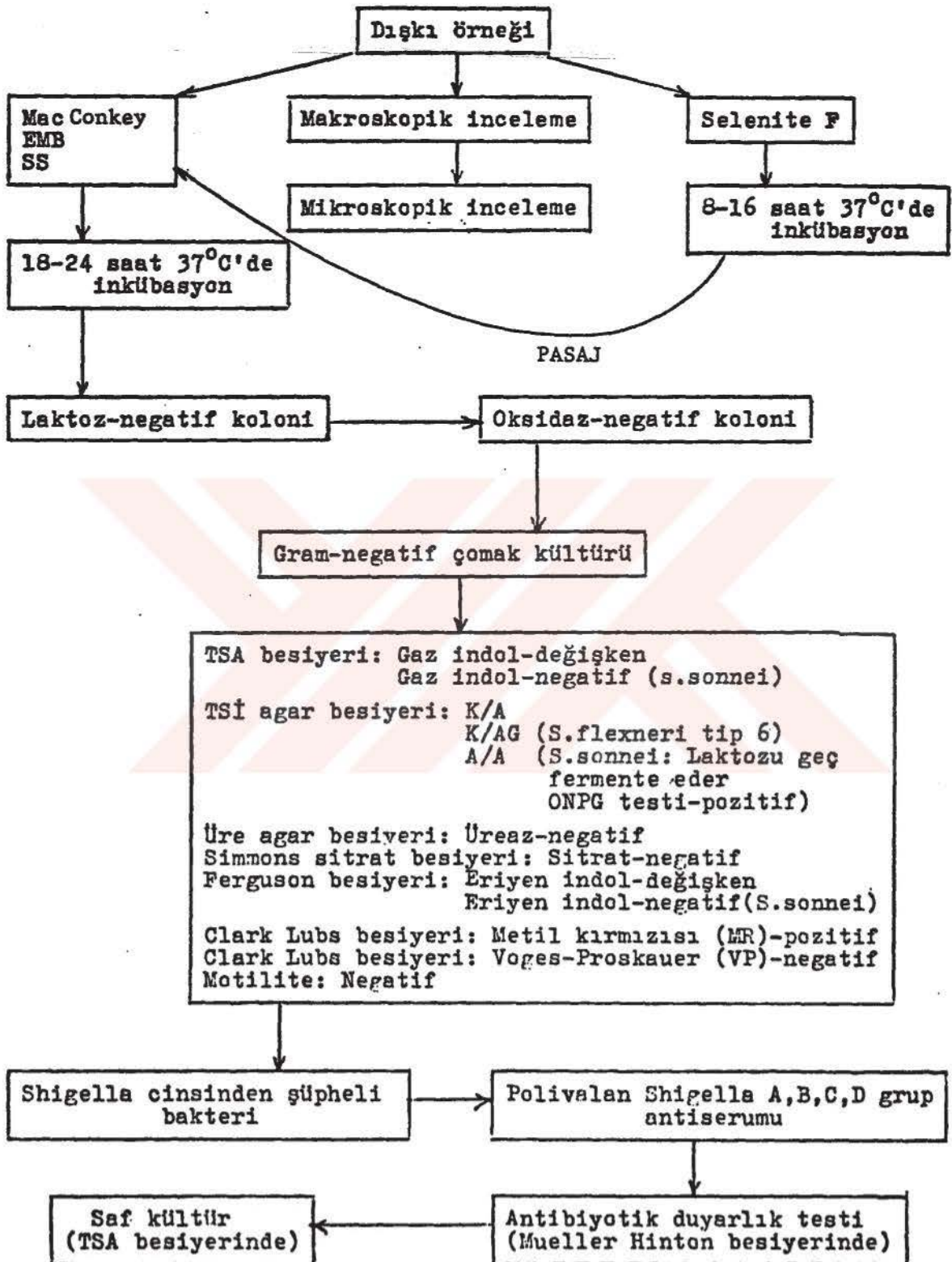
Yukarıdaki özellikleri gösteren hareketsiz bakteriler; Shigella cinsinden şüpheli mikroorganizmalar olarak kabul edilir (258).

Bundan sonraki işlem; A, B, C, D grubu polivalan Shigella antiserumlarıyla yapılan lââm aglutinasyon testidir.

Temiz bir lââm üzerinde şüpheli koloni, 1 damla serum fizyolojik ile süspanse edilir. Serum fizyolojik ile otoaglutinasyon olmadığından emin olunduktan sonra, homojen bakteri süspansiyonu üzerine bir damla polivalan Shigella grup antiserumu damlatılır. 30 saniye karıştırıldıktan sonra, lââma rotasyon hareketleri yaptırılarak aglutinasyon gözlenir. İki dakika içinde aglutinasyon meydana gelmesi, bakterinin denenen gruba ait Shigella cinsinden bir mikroorganizma olduğunu gösterir. Ülkemizde en sık S.flexneri izole edildiğinden, lââm aglutinasyonuna S.flexneri (B grubu) polivalan Shigella antiserumuyla başlanır. Test negatif sonuç verirse, diğer gruplara ait polivalan antiserumlar denenir. Tür düzeyinde isimlendirme için monovalan Shigella antiserumlarıyla işleme devam edilir (258).

İzole edilen suşa Mueller-Hinton besiyerinde antibiyotik duyarlık testi yapılır.

SHIGELLA CİNSİNDEN BAKTERİLERİN İZOLASYONU



İNFEKSİYÖZ İSHAL ETKENİ E.COLI TÜRLERİNİN İZOLASYONU

İshalli hastanın dışkısı MacConkey , EMB, SS ve Selenite-F besiyerlerine ekilir. Bu sırada makroskopik ve mikroskopik inceleme ile ishalin natürü değerlendirilir. 24 saatlik inkübasyonu takiben oksidaz-negatif kolonilerden Gram-negatif çomak kültürü için TSA, TSİ, Üre agar, Simmon's sitrat, Ferguson ve Clark Lubs besiyerlerine ekim yapılır.

- İndol: Pozitif
- TSİ: A/AG (EIEC türleri; laktoz-negatif, anaerojenik ve hareketsizdir)
- Üreaz: Negatif
- Sitrat: Negatif
- Metil kırmızısı (MR): Pozitif
- Voges Proskauer (VP): Negatif ve hareketli bakteriler E.coli olarak değerlendirilir (258).

Enteropatojenik E.coli (EPEC) ayırımı için TSA besiyerinde saf kültür halinde üremiş bakteriler lâm üzerinde 1 damla serum fizyolojik ile süspanse edilir. Üzerine 1 damla EPEC antiserumu damlatılarak karıştırılır. 1 dakika içinde belirgin aglutinasyon meydana gelmesi pozitif sonucun ifadesidir. İnce partiküllü, zayıf ve geç aglutinasyon görülürse nonspesifik reaksiyon olarak değerlendirilir ve dikkate alınmaz. Bu durum, ya koloninin E şeklinde oluşuna ya da diğer Enterobacteriaceae ailesi üyeleri ile ortak minör antiijenlerden kaynaklanan çapraz reaksiyona bağlıdır.

Tüp aglutinasyon testi için bakteri kolonisi serum fizyolojik ile tüpte süspanse edilir. 100°C'de 1 saat kaynatılarak K antijenini tahrip edilir ve O antijenini süspansiyonu elde edilir. Antiserum ilave edildikten sonra 24 saat 50°C'de su banyosunda tutulur. Aglutinasyon meydana gelirse; antiijen-antikor kompleksleri dibе çöktüğünden tüpün içindeki karışım berraklaşır. Tüpe parmakla vurulduğunda granüller görülür.

EPEC türlerinin K antiijenini belirlemek için monovalan spesifik antiserumlarla lâm aglutinasyonu yapılır.

Enteroinvazif E.coli (EIEC) türleri için invazivite testi (Sereny testi) uygulanır.

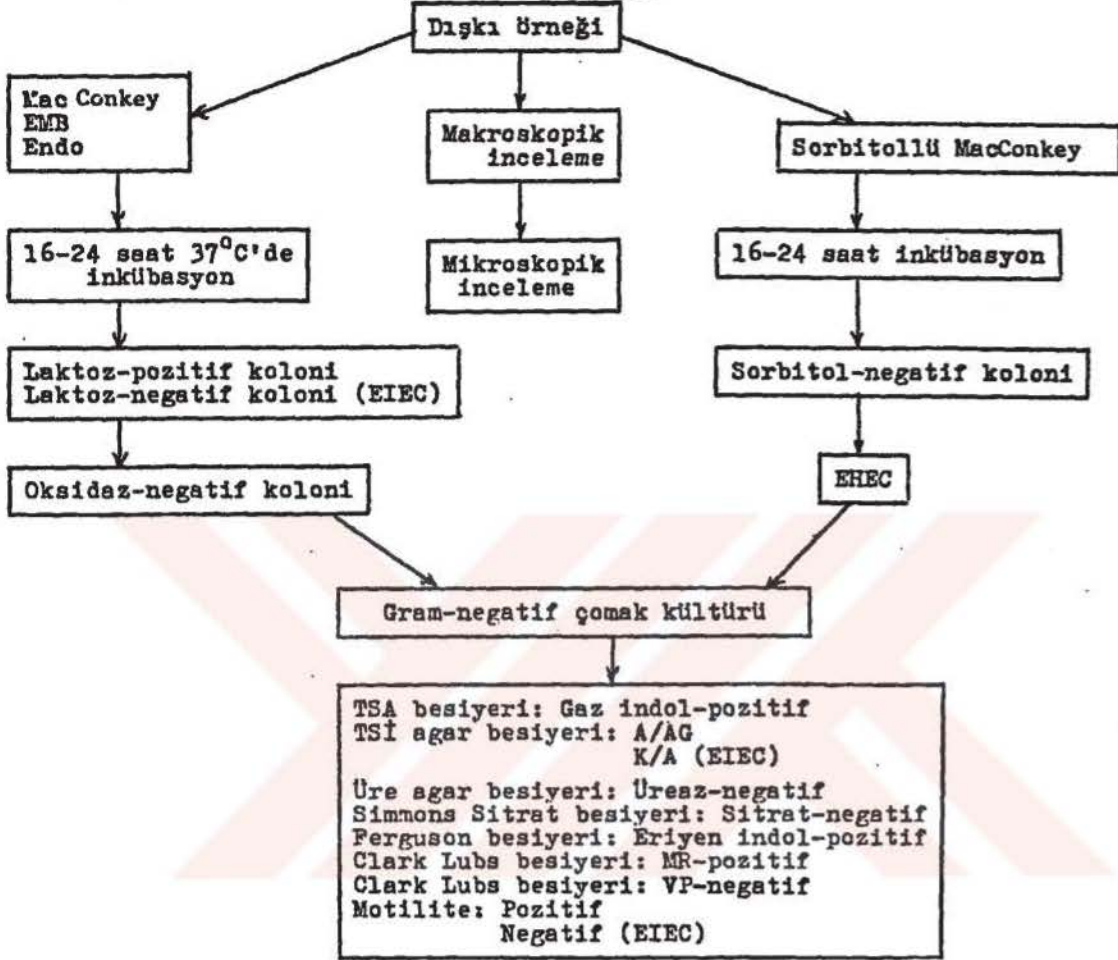
Test uygulanacak koloninin kalp infüzyon agar besiyerine pasajı yapılır. 37°C'de 24 saat inkübasyonu takiben, üreyen bakteriler 1 ml serum fizyolojik ile süspansiyon edilir. Elde edilen yoğun süspansiyon steril pastör pipeti ile kobay ya da tavşanın yalnızca bir gözüne inoküle edilir. Bu sırada hayvanın gözü travmatize edilmemelidir. Pozitif kontrol olarak Shigella cinsinden bir mikroorganizma kullanılır. 72 saat içinde, test hayvanının gözünde konjunktiva ve kornea hiperemisi ile karakterize keratokonjunktivit meydana gelirse "Sereny" testi pozitifdir ve şüpheli bakteri EIEC olarak rapor edilir. Ayrıca polivalan ve monovalan spesifik EIEC antiserumlarıyla da serotiplendirme yapılabilir (11,258).

EHEC türleri özellikle de O157:H7 suşunun belirlenmesi için sorbitollü **MacConkey** agara ekim yapılır. Besiyerinde üreyen Sorbitol-negatif enterohemorajik E.coli şüpheli bakteriler spesifik monovalan EHEC (O157:H7) antiserumlarıyla karşılaştırılarak lâm aglutinasyon testi yapılır (258).

ETEC türlerinin, ısıya dayanıklı (ST) toksinini araştırmak için, 1-4 günlük süt emen bebek farenin süt ile dolu midesine bakteri süspansiyonu enjekte edilir. 4 saat sonra fare öldürülerek barsakları tartılır. Belirgin ağırlık artması, bakterinin ısıya dayanıklı (ST) toksin meydana getirdiğini gösterir (258).

ETEC türlerinin, ısıya dayanıksız (LT) toksinini araştırmak için; Y₁ adrenal hücre kültürü, Çin hamsteri ovaryum hücre kültürü sistemlerine ekim ile ELISA yöntemi ve Biken testi de kullanılabilir. ETEC türlerinin LT toksini, tavşanın ligate edilmiş barsak urvesinde sıvı ve elektrolit sekresyonuna neden olur (258).

İSHAL ETKENİ E.COLİ TÜRLERİNİN İZOLASYONU



EPEC, ST araştırması

- Süt emen bebek farede toksin etkisi

EPEC, LT araştırması

- Y₁ adrenal hücre kültürü
- Çin hamsteri ovaryum hücre kültürü
- ELISA testi
- Biken testi
- Ligat edilmiş tavşan barsak urvesinde toksin etkisi

EPEC

Polivalan EPEC antiserumları ile:

- Lam aglutinasyonu
- Tüp aglutinasyonu

EIEC

Sereny testi

EHEC

Sorbitollu MacConkey agarda:
Sorbitol-negatif koloni

↓
O157: H7 antiserumları ile
lam aglutinasyonu

EAEC

DNA problemleri

YERSİNİA ENTEROCOLİTİCA İZOLASYONU

Yersinia enterocolitica diğer enterik patojenlerin aksine, soğukta da üreyebilen bir bakteri olduğundan, izolasyon için soğukta zenginleştirme işlemi yapılır. 7.2 pH'lı 0.067 M fosfat tamponlu serum fizyolojik (PBS) içine 2-3 öze dışkı ekilir ve +4°C'de saklanmak üzere buzdolabına konulur. Flora üyesi bakteriler bu ısıda öldüğü halde *Y. enterocolitica* üremeye devam eder. Dışkı ekilmiş PBS'den 2-3 gün sonra MacConkey besiyerine ilk pasaj yapılır ve petri kutusu bu kez oda ısısında bekletilir. Bu işleme haftada bir pasaj tekrarlanmak üzere 28 gün devam edilir.

Y. enterocolitica izolasyonu için dışkıdan direkt olarak selektif CIN (Sefsulodin-Irgasan-Novobiosin) agar besiyerine de ekim yapılır. 24 saat 37°C'de inkübe edilen besiyeri, etüvden alındıktan sonra bu kez oda sıcaklığında tutulmaya devam edilir. İkinci günden sonra gözle görülmeye başlanan küçük, açık pembe kırmızı renkli koloniler değerlendirmeye alınır (11,258).

CIN Agar besiyerinin hazırlanması:

- Maya özeti	2 g	- Na pirüvat	2 g
- Pepton	7 g	- MgSO ₄ , heptahidrat	10 mg
- Proteoz pepton	3 g	- Agar	13 g
- Mannitol	20 g	- Nötral kırmızı... ..	30 mg
- Na deoksikolat	0.5 g	- Kristal viyole ..	1 mg
- Na kolat	0.5 g	- Irgasan	4 mg
- Na Cl	1 g		

Bu bileşime 1000 cc distile su katılır. Çözününceye kadar çalkalanarak ısıtılır. 15 dakika 121°C'de otoklavlanır. 45-50°C'ye kadar soğutulduktan sonra karışıma aseptik şartlarda 4 mg sefsulodin, 2,5 mg novobiosin katılır. Karıştırılarak steril petri kutularına dağıtılır. Besiyeri 1 ay süreyle buzdolabında saklanabilir (250).

Soğukta zenginleştirme yöntemiyle MacConkey besiyerine pasaj yapılmak suretiyle üretilen *Y. enterocolitica*

şüpheli kolonilerden ve selektif CIN agarda üreyen kolonilerden negatif oksidaz reaksiyonu verenlere, biyokimyasal özelliklerini araştırmak için Gram-negatif çomak kültürü yapılır.

- TSA ve Ferguson besiyerinde değişken indol reaksiyonu veren;
- TSİ (üç şekerli demirli agar) besiyerinde glukozu anaerop şartlarda fermente eden, fakat glukozdan gaz oluşturmeyen, laktöz-negatif, H₂S oluşturmeyen;
- Üreaz-pozitif;
- Sitrat-negatif;
- Metil kırmızısı testi-pozitif;
- Voges-Proskauer reaksiyonu-negatif;
- 37°C'de hareketsiz, 25°C'de ise hareketli bakteriler, *Y.enterocolitica* şüpheli mikroorganizmalar olarak kabul edilir ve spesifik antiserumlarla lam aglutinasyonu yapılarak serotiplendirilir (258).

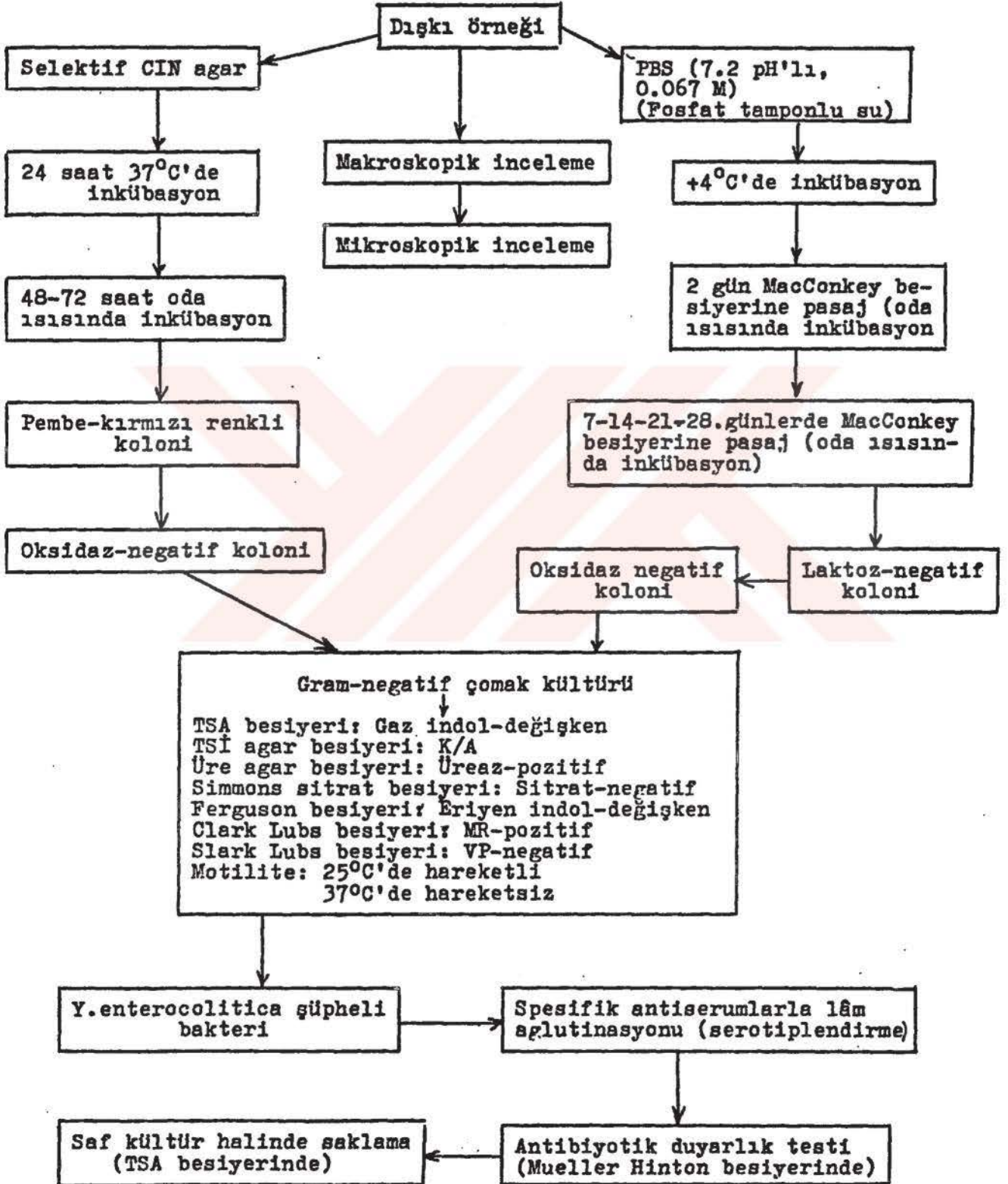
Soğukta zenginleştirme işlemi için PBS yerine tetratiyonatlı buyyon da kullanılabilir. Bu besiyerinde sadece, *S.typhi* dışında kalan diğer *Salmonella* türleri ile *Y.enterocolitica* ürer (249).

Tetratiyonatlı buyyonun hazırlanması:

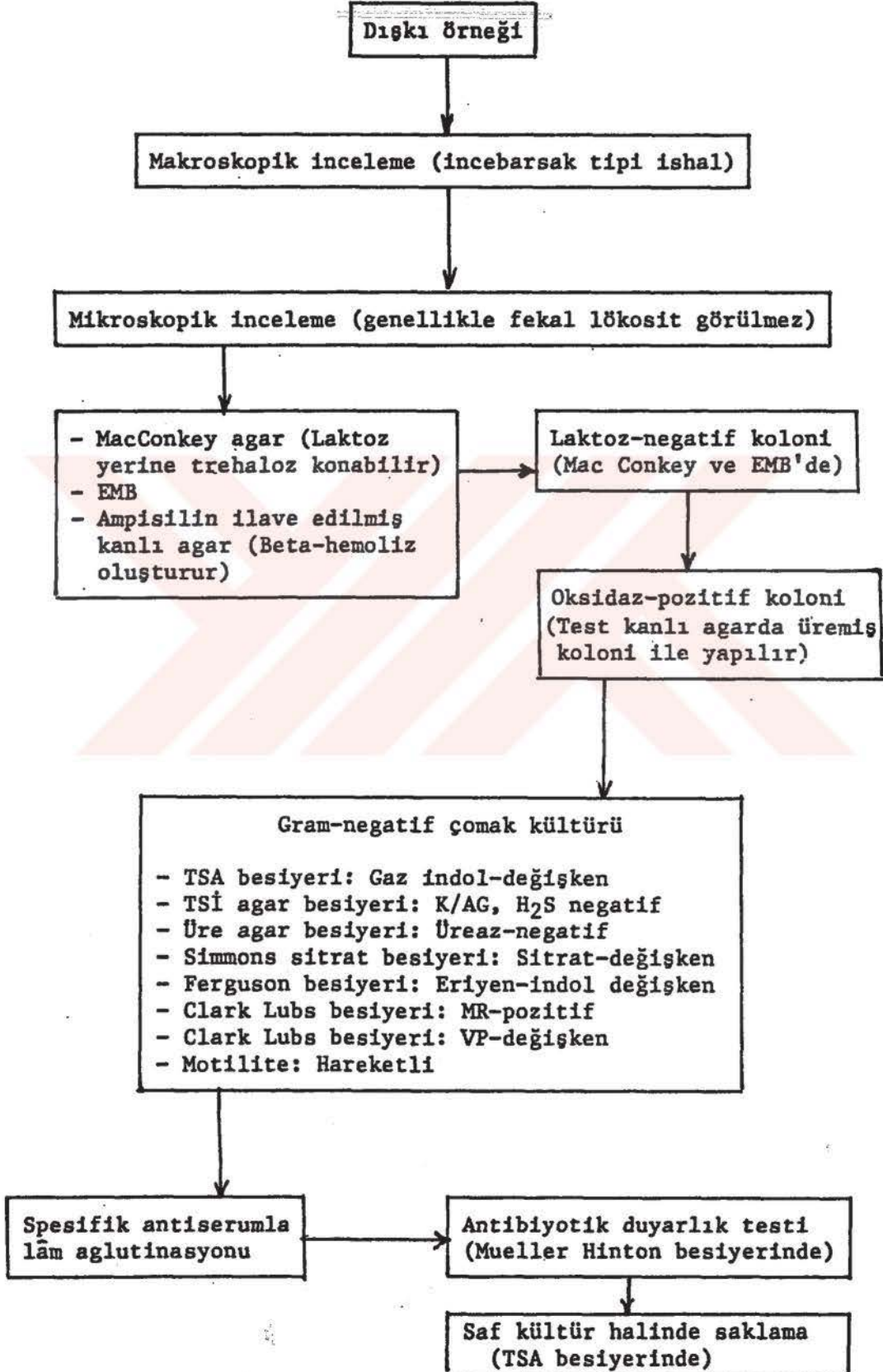
Proteoz pepton	5 g	CaCO ₃	10 g
Safra tuzu	1 g	Na tiyosülfat	30 g

karışıma 1000 cc distile su eklenir. 10'ar ml miktarlarda tüplere dağıtılır ve kaynayınca kadar ısıtılır. Kullanılmadan önce tüplere 0.2 cc iyod solüsyonu eklenir (iyod solüsyonu 6 g kristal iyod + 5 g KI üzerine 20 cc su ilavesiyle hazırlanır (249,250)).

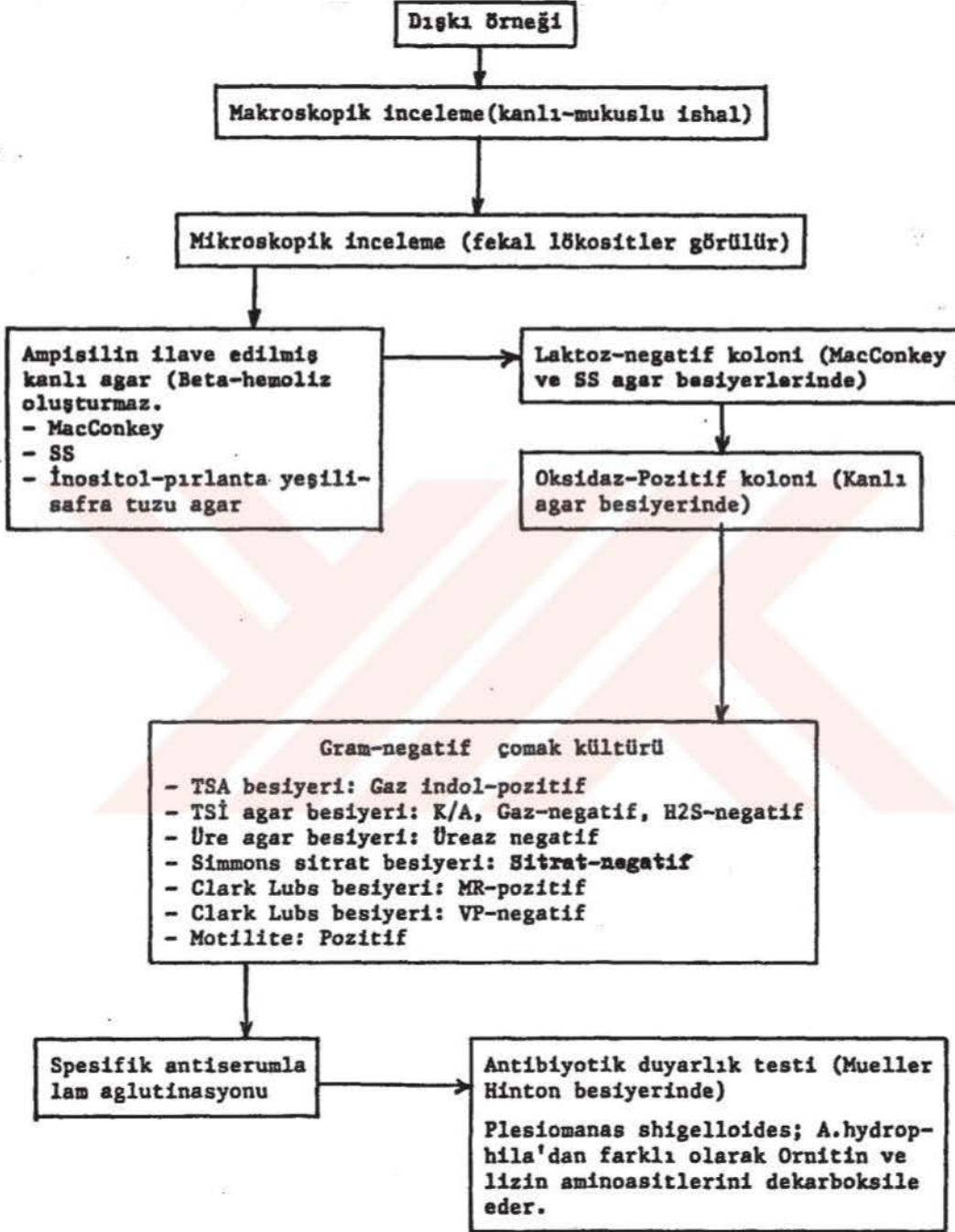
YERSINIA ENTEROCOLITICA İZOLASYONU



AEROMONAS HYDROPHILA İZOLASYONU (220,259).



PLESIOMONAS SHIGELLOIDES İZOLASYONU (259).



CLOSTRIDIUM DIFFICILE TOKSİNİNİN ARAŞTIRILMASI

Psödomembranöz kolit kuşkusu olan hastanın dışkısı,
antibiyotikli tiyoglikolatlı buyyona ve selektif CCFA
besiyerine ekilir.

CCFA (Sikloserin-Sefoksitin-Fruktoz-Agar) besiyerinin hazırlanması:

- Proteoz pepton	40 g	- MgSO ₄	0.1 g
- Na ortofosfat	5 g	- Glukoz	2 g
- K dihidrofosfat	11 g	- Hemin solüsyonu	1 ml
- NaCl	2 g	- Agar	25 g

Bu karışıma 1000 ml distile su ilave edilir. Otoklavda sterilize edildikten sonra 90 ml'ye 10 ml hesabıyla, steril yumurta akı emülsiyonu katılır. Üzerine 6 g fruktoz ile 3 ml nötral kırmızısının etanoldeki %1'lik solüsyonundan eklenir. Karışım otoklavda tekrar sterilize edilir. 50°C'ye kadar soğutulmayı takiben 500 µg/ml Sikloserin ile 16 µg/ml Sefoksitin ilave edilir ve steril petri kutularına dağıtılır (250).

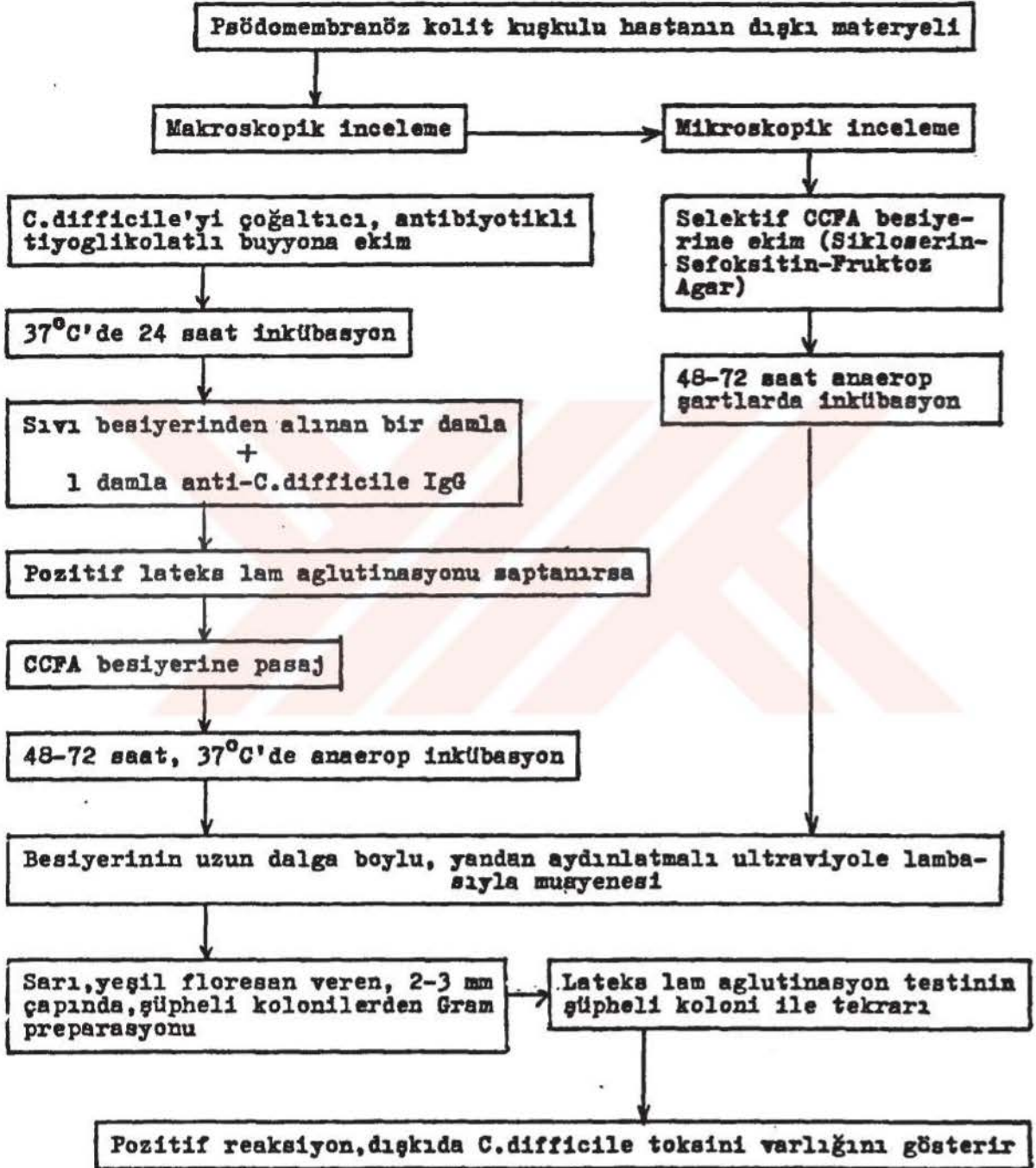
Dışkı ekilmiş, Clostridium difficile'yi çoğaltıcı buyyondan, 37°C'de 24 saatlik inkübasyondan sonra, öze ile 1 damla lâma üzerine alınır. Üstüne, C.difficile hücre duvarı antijenlerine karşı, tavşandan elde edilmiş, spesifik IgG sınıfı antikorlarla kaplı lateks süspansiyonundan 1 damla konur. 30 saniye tahta çubukla karıştırılır ve lâma rotasyon hareketi yaptırılır. 2 dakika içinde aglutinasyon meydana gelirse, çoğaltma buyyonunda büyük olasılıkla C.difficile üremiştir. Tanıyı kesinleştirmek için, sıvı çoğaltma besiyerinden selektif CCFA besiyerine pasaj yapılarak bu kez 48-72 saat anaerob şartlarda inkübe edilir. Inkübasyon tamamlandıktan sonra, uzun dalga boylu, yandan aydınlatmalı ultraviyole lambasıyla CCFA besiyeri muayene edilir. Sarı, yeşil floresan

veren 2-3 mm çapında ŗüpheli C.difficile kolonileri morfolojik olarak incelenir ve lateks l  m aglutinasyon testi yapılır. Pozitif reaksiyon dışkda C.difficile toksini varlığını gösterir (260).

C.difficile toksinini araştırmada kullanılan diğer testler (11,260).

- ELISA testi
- Doku kültürü hücrelerinde C.difficile toksininin aktif-nomorfik veya hücreleri yuvarlaklaştırıcı etkisinin görülmesi ve bu etkinin Clostridium sordelli antitoksini ile nötralize olduğunun gösterilmesi.
- Karşıt immünelektroforez (CIE).

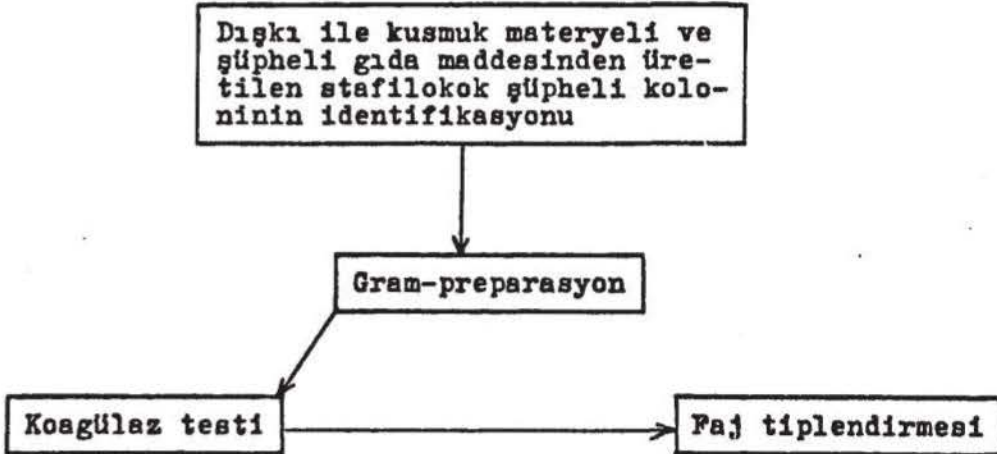
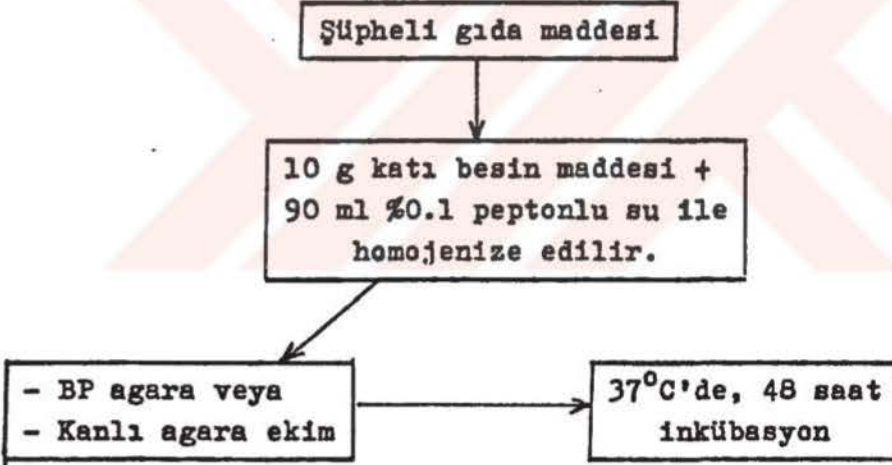
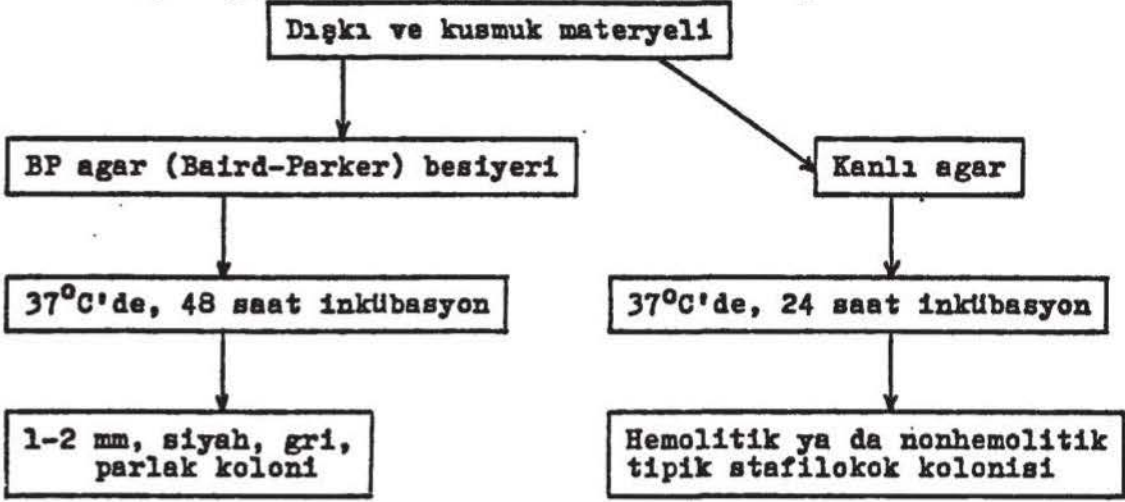
CLOSTRIDIUM DIFFICILE TOKSİNİNİN ARAŞTIRILMASI



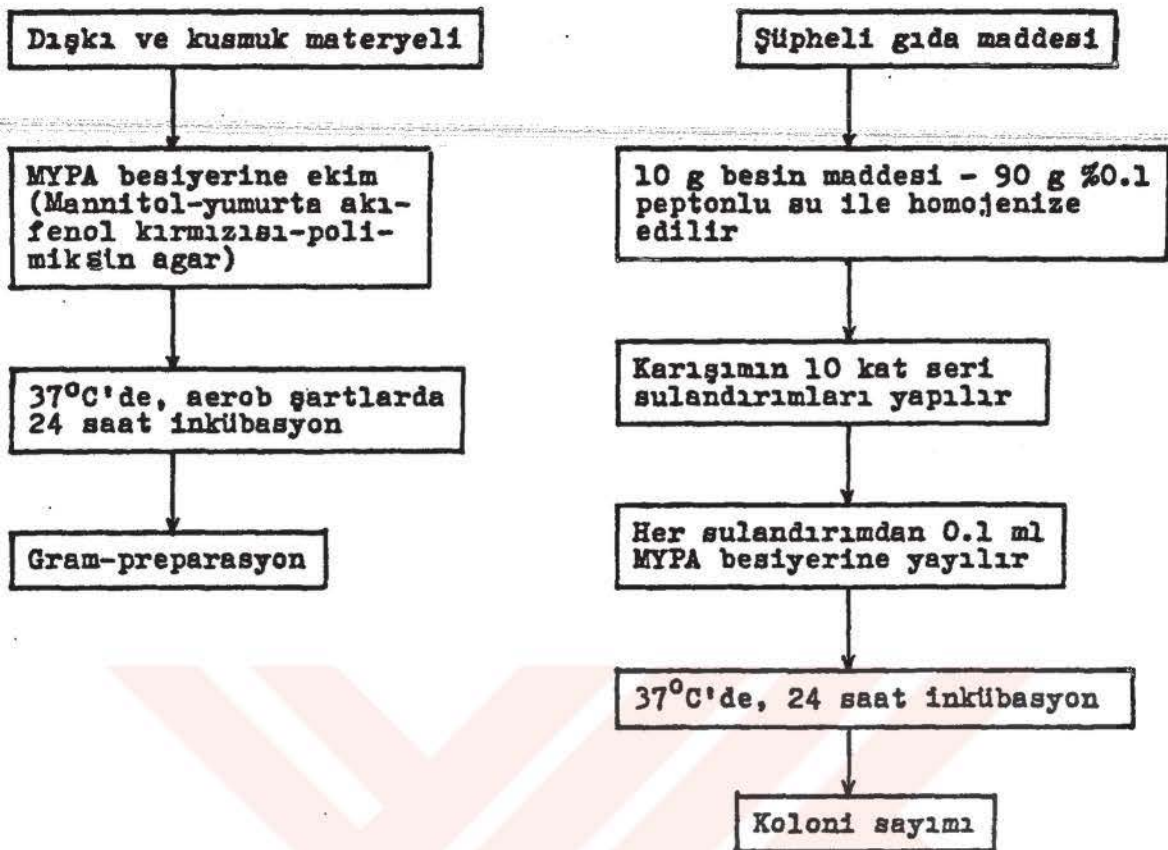
C.difficile toksinini araştırmada kullanılan diğer yöntemleri:

- ELISA testi
- Doku kültürü hücrelerine toksin etkisinin gösterilmesi
- Kargıt immünelektroforez (CIE).

BAKTERİYEL BESİN ZEHİRLENMESİ ETKENİ S.AUREUS İZOLASYONU (261).

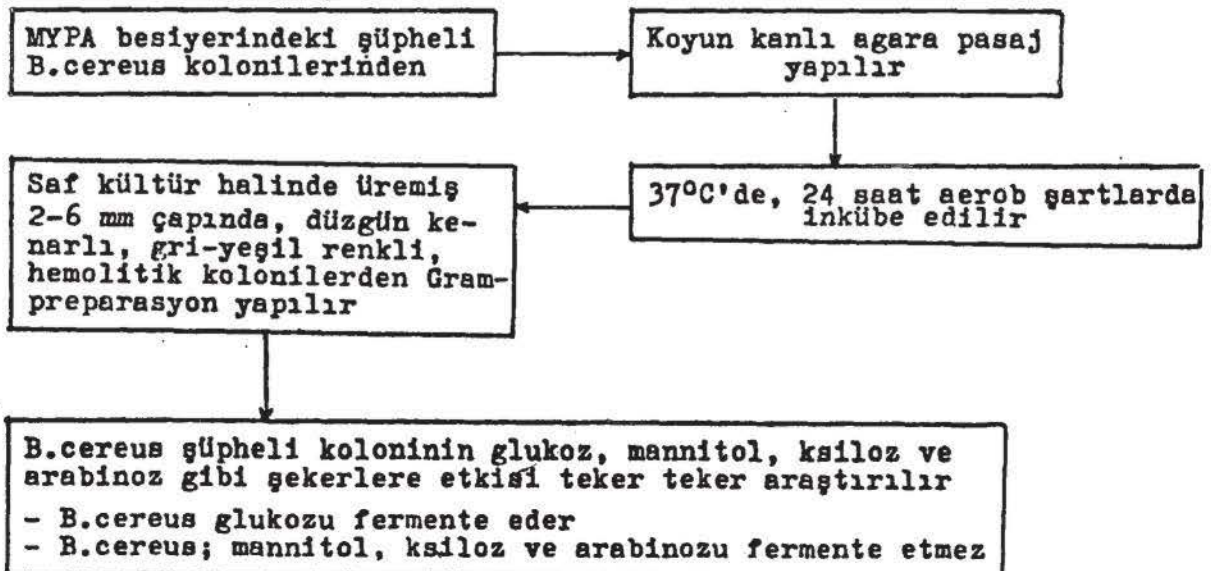


BESİN ZEHİRLENMESİ ETKENİ BACILLUS CEREUS İZOLASYONU (261,262).

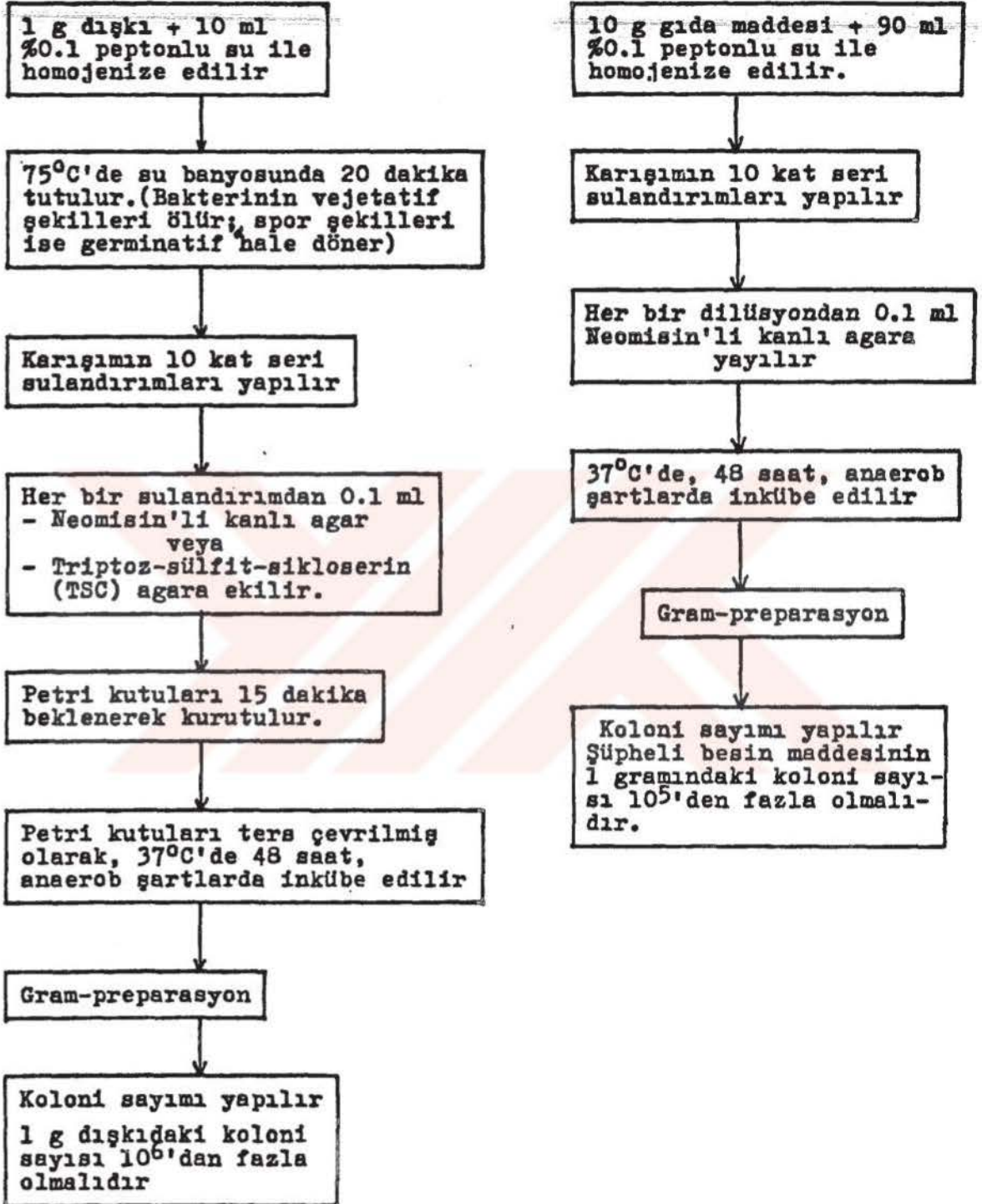


- Dışkı, kusmuk ve gıda maddelerinin 1 gramında 10^5 'ten fazla *B.cereus* olmalıdır.
- MYPA besiyerinde bakterinin lesitinaz oluşturma yeteneği ile mannitole etkisi araştırılır.
 - *B.cereus* lesitinaz oluşturur.
 - *B.cereus* mannitolü fermente etmez.

DOĞRULAMA TESTLERİ



BAKTERİYEL BESİN ZEHİRLENMESİ ETKENİ CLOSTRIDIUM PERFRINGENS
İZOLASYONU (11,260,261)



Doğrulama testi olarak, *C.perfringens* şüpheli koloninin yumurta akı içeren besleyici besiyerinde lesitinaz oluşturma özelliği ve bu yeteneğin *C.perfringens* tip-A antitoksik antiserumu ile inhibe edilmesini göstermeye yönelik laboratuvar işlemleri uygulanır.

DIŞKIDA PROTOZoon KİSTLERİ VE HELMİNT YUMURTALARININ ARASTIRILMASI
(ÇÖKTÜRME YÖNTEMLERİ) (263).

● Basit santrifüjleme yöntemi

1 g dışkı + 10 cc serum fizyolojik ile homojenize edilir

↓
iki katlı ıslak gaz bezden süzülür

↓
2000 devirde 2 dakika santrifüjlenir

↓
Süpernatant atılır.

Çökeltiden:-Direkt preparat

-Lugol preparasyonu hazırlanır. Önce 10x10, sonra 10x40 büyütmeyle, ışık mikroskopunda incelenir. Tipik morfolojideki protozoon kistleri ve helmint yumurtaları aranır.

● Formaldehit-eter asetat çöktürme yöntemi

1 g dışkı , 10 cc serum fizyolojik ile homojenize edilir.

↓
Gaz bezden süzülür

↓
2000 devirde 2 dakika santrifüjlenir.

↓
Süpernatant atılır, üzerine tekrar 10 cc serum fizyolojik konur ve süzülür (süpernatant berrak hale gelinceye kadar bu işlem tekrarlanır).

↓
Çökeltinin üzerine 10 cc %10 formalin konarak iyice karıştırılır ve 5 dakika beklenir.

↓
Karışımın üzerine 3 cc eter asetat ilave edilir. Şiddetlice çalkalanır. 5 dakika daha beklenir.

↓
2000 devirde 2 dakika santrifüjlenir.

↓
Süpernatant atılır.

Çökeltiden lugol preparasyonu yapılarak, ışık mikroskopunda incelenir. Tipik morfolojili protozoon kistleri ve helmint yumurtaları araştırılır.

DIŞKIDA CRYPTOSPORIDIUM KİSTLERİNİN ARAŞTIRILMASI (264).

(Modifiye EZN yöntemi)

1 g dışkı + %10 formalin 10 cc → homojenize edilir.



1000 devirde 2 dakika santrifüjlenir.



Süpernatant atılır. Çökelti lâma yayılır.



Kuruduktan sonra alevde tespit edilir.



Lam üzerine karbol fuksin dökülür.
Kaynatılmadan 5 dakika alttan ısıtılır.



Çeşme suyu ile yıkanır.



Asit-alkol ile 30 saniye dekolorize edilir.



Çeşme suyu ile yıkanır.



2 dakika metilen mavisi ile boyanır.



Çeşme suyu ile yıkanır, kurutulur.



İmmersiyon objektifi ile incelendiğinde, 5 µm çapında, yuvarlak ya da oval, kırmızı boyanmış Cryptosporidium kistleri görülür.

DIŞKIDA ROTAVİRUS ANTİJENİ ARAŞTIRILMASI (265,266).

Rotavirus ishalinden kuşkuilanılan hasta dışkısının 1 ml'si 10 cc tampon solüsyonuyla sulandırılır. Çalkalanarak karıştırıldıktan sonra 10 dakika 1000 devirde santrifüj edilir. Tüpün üstünde kalan kısımdan (süpernatant) 1 damla alınarak lam üzerine konur. Üzerine 1 damla tavşandan elde edilmiş, spesifik IgG sınıfı anti-Rotavirus antikorları ile kaplı lateks süspansiyonu damlatılır. 30 saniye karıştırma çubuğuyla karıştırılır ve lâma rotasyon hareketleri yaptırılır. 2 dakika içinde gözle görünür aglutinasyon meydana gelmesi, dışkıda Rotavirus antiijenlerinin varlığını gösterir.

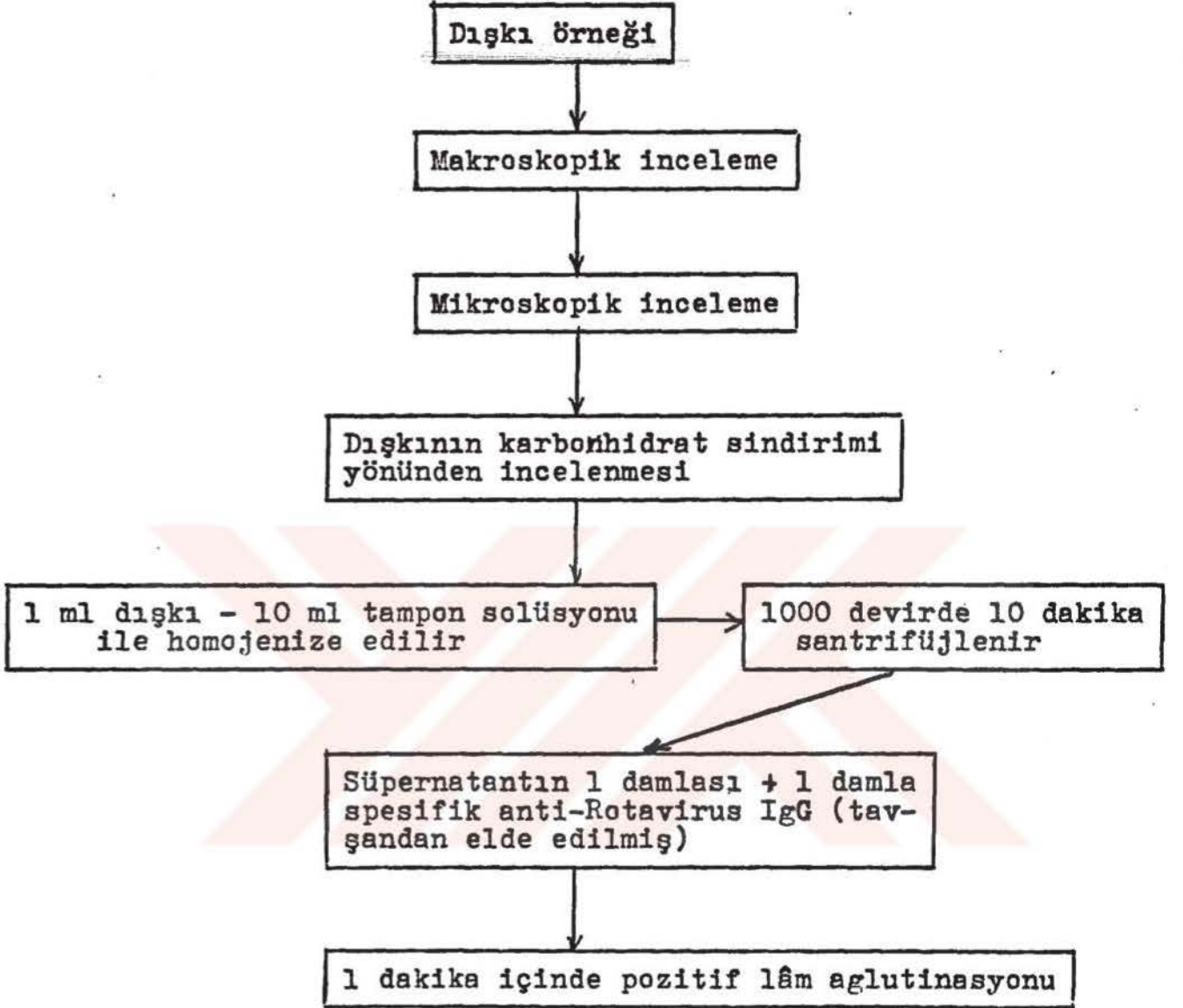
Rotavirus incelemesi için:

- Elektron mikroskopi ve immün elektron mikroskopi
- ELISA
- Poliakrilamid jel elektroforezi (PAGE)

yöntemleri de uygulanmaktadır.

Rotavirus antiijeni aramak için tanımlanan lateks aglutinasyon testi, benzer şekilde dışkıda enterik Adenovirus antiijenlerinin araştırılması için de uygulanır.

DIŞKIDA ROTAVİRUS ANTİJENİ ARAŞTIRILMASI



DIŞKIDA ADENOVİRUS ANTİJENİ ARAŞTIRILMASI

1 ml dışkı, 10 ml tampon solüsyonu ile
homojenize edilir



1000 devirde 10 dakika santrifüjlenir



1 damla süpernatant + 1 damla spesifik
anti-Adenovirus IgG

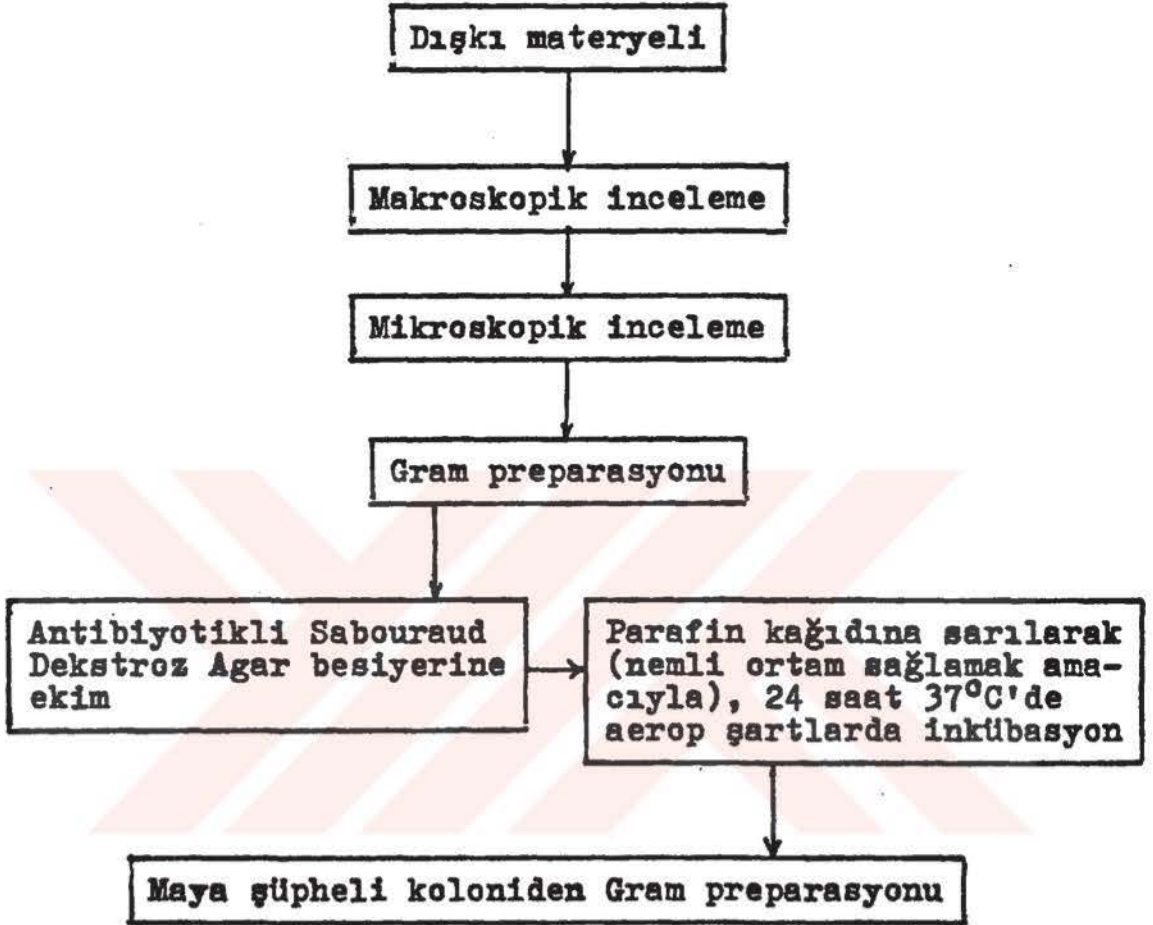


1 dakika içinde gözle görünür lâam aglutinasyonu

Adenovirus araştırmasında kullanılan diğer
yöntemler:

- Elektron mikroskopi yöntemi
- ELISA

CANDIDA ALBICANS İZOLASYONU (267).



Candida türlerinin identifikasyonu için:

- Glukozlu Sabouraud buyyonuna ekim,
- Klamidospor oluşumunun araştırılması,
- Germ tüp oluşumunun araştırılması,
- Karbonhidrat asimilasyon ve fermentasyon testleri,
- Üreaz aktivitesinin araştırılması.

B U L G U L A R

Haziran-Kasım döneminde 200 akut infeksiyöz ishalli hasta klinik ve laboratuvar yönleriyle incelendi ve 86 vakada ishal etkeni mikroorganizma saptandı. Sıklık sırasına göre bu mikroorganizmaların dağılımı: *Vibrio cholerae* biyotip eltor 34; *Shigella* cinsinden bakteriler 24; *Salmonella* cinsinden bakteriler 9; *Entamoeba histolytica* 6; *Giardia intestinalis* 6; *Rotavirus* 3; *Candida* türleri 2; *Yersinia enterocolitica* 1; *Staphylococcus aureus* 1 şeklindeydi.

Tez çalışmasının genel bilgiler ve materyal-metod bölümlerinde tanımlanan ve izolasyonu için gerekli işlemler uygulanan mikroorganizmalardan; *Campylobacter jejuni*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides* ve *Balantidium coli*'ye rastlanmadı. İshal etkeni *E.coli* türleri, *Clostridium difficile*, *Cryptosporidium* türleri ve *Adenovirus* için ise laboratuvar incelemesi yapılmadı.

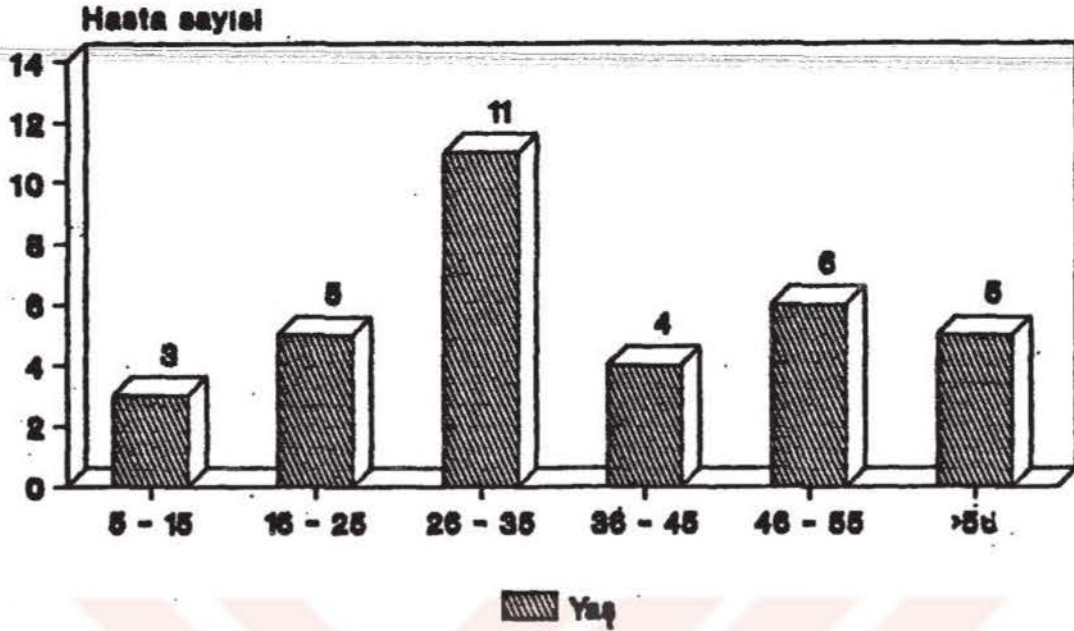
Tez çalışmasının giriş bölümünde belirtildiği gibi, bölgemizde küçük çaplı bir *V.cholerae* infeksiyonu epidemisi ortaya çıktığından en çok *V.cholerae* izole edildi.

34 *V.cholerae* infeksiyonu vakasının; 16'sı erkek (%47), 18'i ise kadındı (%53). Vakaların yaş ortalaması 37.94 ± 18.42 ve en genç hasta 7; en yaşlı hasta ise 97 yaşında idi (Tablo 9).

Vaka No.	Cinsiyet	Yaş	Oturduğu semt	Öğrenim durumu	Mezlek	İçme suyunun niteliği	Dispeptik yakınma	Son 1 yıl içinde ishal	Son 1 yıl içinde parazit dışürme	Kusma	Karın ağrısı	Senkop	Kramp	Hijyen kurallarına uyma
1	K	60	Halkalı	İlkokul	Ev K.					+				
2	E	56	Florya	İlkokul	İşçi					+			+	
3	E	40	Bağcılar	İlkokul	İşçi					+				
4	K	55	Şehremini	İlkokul	Ev K.					+				
5	E	24	Esenler	İlkokul	İşçi					+				
6	E	15	Esenler	İlkokul	İşçi					+				
7	K	32	Gazi Osman P.	Okur-yazar	Ev K.		+			+		+	+	
8	K	33	Bağcılar	Okur-yazar	Ev K.		+			+				
9	K	40	Bağcılar	İlkokul	İşçi		+			+			+	
10	K	27	Yeni Bosna	Ortaokul	Memur	U		+		+				+
11	K	7	KÜÇÜKÖY	İlkokul	Öğrenci					+		+	+	
12	K	54	100.yıl Mah.	İlkokul	Ev K.	Y	+		+	+		+	+	
13	K	30	Şirinevler	İlkokul	Ev K.		+			+		+	+	
14	E	36	Şirinevler	İlkokul	İşçi	U	+			+		+	+	
15	K	60	Şirinevler	İlkokul	Ev K.					+		+	+	
16	E	59	Avcılar	İlkokul	İşçi	S	+			+		+	+	
17	K	35	KÜÇÜKÇEKMECE	İlkokul	Ev K.					+		+	+	
18	E	47	Yenibosna	İlkokul	İşçi			+		+		+	+	
19	K	38	Bayrampaşa	İlkokul	Ev K.					+				
20	K	14	Bayrampaşa	Lise	Öğrenci	E	+			+		+	+	+
21	K	26	Alibeyköy	Ortaokul	Ev K.		+			+		+	+	
22	K	52	Alibeyköy	İlkokul	İşçi				+	+		+	+	
23	K	30	Yeni Bosna	İlkokul	Ev K.	M	+			+		+	+	
24	K	32	Sefaköy	İlkokul	Ev K.		+			+		+	+	
25	E	16	100.yıl Mah.	Lise	Öğrenci	S				+		+	+	
26	K	16	Bağcılar	Oligofreni	Oligofreni	E		+	+	+		+	+	
27	K	97	Sefaköy	İlkokul	Ev K.					+		+	+	
28	E	47	Bağcılar	İlkokul	İşsiz					+		+	+	
29	E	57	Sefaköy	İlkokul	İşsiz	Ç	+		+	+		+	+	
30	E	30	Yenibosna	İlkokul	İşçi					+		+	+	
31	E	17	100.yıl Mah.	Lise	Öğrenci					+		+	+	
32	E	53	Sefaköy	İlkokul	İşçi					+		+	+	
33	E	31	İkitelli	İlkokul	İşçi					+		+	+	
34	E	24	Yenibosna	İlkokul	İşçi					+		+	+	

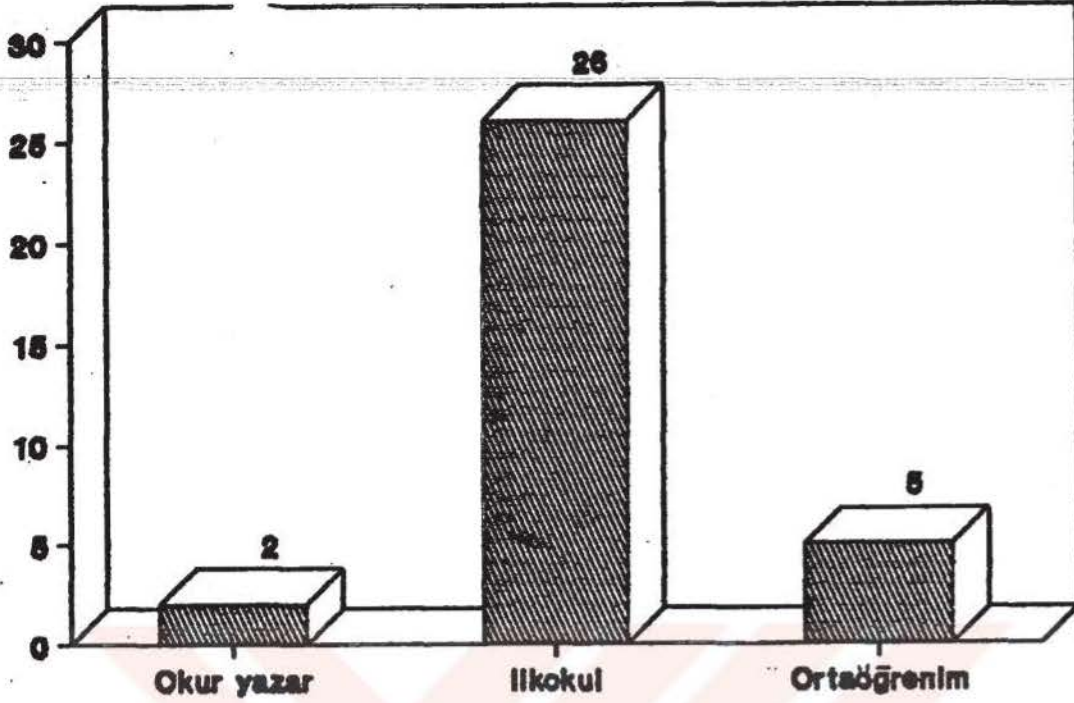
Vaka No.	Dişkilama sayısı/ gün	TA	NDS	Dehidratasyon	Anüri	Hiperventilasyon	Uyanıklık kusuru	Dişkida lökosit	Dişkida gizli kan	Hct (%)	Lökosit (mm ³)	BUN	Kreatinin	Elektrolit bozukluğu	Sıvı-elektrolit tedavisi
1	15-20	80/50	108	+	-	-	-	0	-	58	14000	15	0.8	-	+
2	20-25	80/50	112	+	-	-	-	0	-	58	14000	15	0.8	+	+
3	10	80/50	120	+	-	-	-	1-2	-	40	8800	15	0.8	-	+
4	10	90/60	112	-	-	-	-	2-3	-	36	5110	15	0.8	-	-
5	20	40/0	156	+	+	+	+	0	-	50	18400	38	1.4	+	+
6	8	70/50	124	+	-	-	-	0	-	59	33600	15	0.8	+	+
7	10-15	50/0	112	+	+	-	+	3-4	-	44	9800	15	0.8	-	+
8	6-8	105/70	92	-	-	-	-	3-4	+	45	8200	15	0.8	-	-
9	9	80/50	102	+	-	-	-	2-3	-	45	11600	15	0.8	-	+
10	3-4	120/70	76	-	-	-	-	0	+	41	6600	15	0.8	-	-
11	10.15	70/50	120	+	-	-	-	0	-	49	16400	15	0.8	-	+
12	30	60/40	162	+	-	-	-	0	-	62	14200	20	1.0	-	+
13	10	80/50	128	-	-	-	-	0	-	52	16400	15	0.8	-	+
14	19	60/0	124	+	+	+	-	0	-	54	14500	53	3.0	+	+
15	10	100/80	108	-	-	+	-	1-2	-	44	4760	27	1.0	-	+
16	15	40/0	156	+	+	-	-	0	-	44	13600	24	1.2	-	+
17	15-20	80/50	140	+	-	-	-	3-4	-	38	4900	15	0.8	-	+
18	10	40/0	124	+	+	-	+	0	-	58	14800	15	0.8	-	+
19	8-10	95/70	96	-	-	-	-	3-4	-	40	4700	21	0.8	-	-
20	3-4	110/70	80	-	-	-	-	0	+	36	6400	15	0.8	-	-
21	5-10	70/50	128	+	-	-	-	0	-	52	12400	25	1.1	-	+
22	10	120/80	86	-	-	-	-	0	-	42	6200	15	0.8	-	-
23	6	110/50	124	-	-	-	-	4-5	+	39	6800	15	0.8	-	-
24	7-8	70/40	146	+	-	-	-	0	-	48	11000	15	0.8	+	+
25	10	40/0	148	+	+	-	+	0	-	55	17600	15	0.8	-	+
26	10-15	50/0	154	+	+	+	+	0	-	57	14400	26	1.6	+	+
27	10-15	60/0	126	+	+	+	+	0	-	49	11400	45	3.5	+	+
28	5-6	100/60	80	-	-	-	-	3-4	+	41	6000	15	0.8	-	-
29	8-10	140/90	76	-	-	-	-	0	-	43	5600	15	0.8	-	-
30	13-15	60/40	130	+	-	-	-	0	-	62	41000	15	0.8	+	+
31	20	60/40	124	+	-	-	-	0	-	44	14000	15	0.8	-	+
32	20	90/60	120	+	-	-	-	0	-	53	14000	15	0.8	-	+
33	10-15	40/0	128	+	+	-	+	0	-	55	20000	28	1.8	+	+
34	15	110/70	96	-	-	-	-	2-3	-	46	9200	15	0.8	-	-

Yaşa Göre Dağılım



Alkalen peptonlu su besiyerinin yüzeye yakın bölümünde zar oluşturarak üreyen *V.cholerae* suşları, selektif özellikteki TCBS besiyerinde ise sarı renkte, 1-2 mm çapında, düzgün kenarlı koloniler meydana getirdi. İzole edilen suşlar pozitif Voges-Proskauer reaksiyonu verdikleri için *V.cholerae* biyotip eltor olarak kabul edildi. Klasik ve eltor biyotiplerinin ayırımında kullanılan diğer testler uygulanmadı. Bu suşların hepsi spesifik antiserum kullanılarak yapılan lâm aglütinasyonu ile Ogawa serotipinde bulundu. Biyokimyasal özellikleri de incelenen *V.cholerae* suşları; indol-pozitif, TSİ besiyerinde A/A veya K/A, Gaz-negatif, H₂S-negatif bulundu. Tüm suşlar; sitrat-pozitif, üreaz-negatif, metil kırmızısı-pozitif ve hareketli idi. Mueller-Hinton besiyerinde disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlık testi yapılan *V.cholerae* suşlarının hepsi; tetrasiklin, ampisilin, trimetoprim-sülfametoksazol, kloramfenikol, ofloksasin ve siprofloksasin'e duyarlı bulundu.

Öğrenim Durumu



26 vakanın (%77) ilkokul mezunu, 2 vakanın (%6) okur-yazar, 5 vakanın (%15) ise ortaöğrenimli olduğu görüldü.

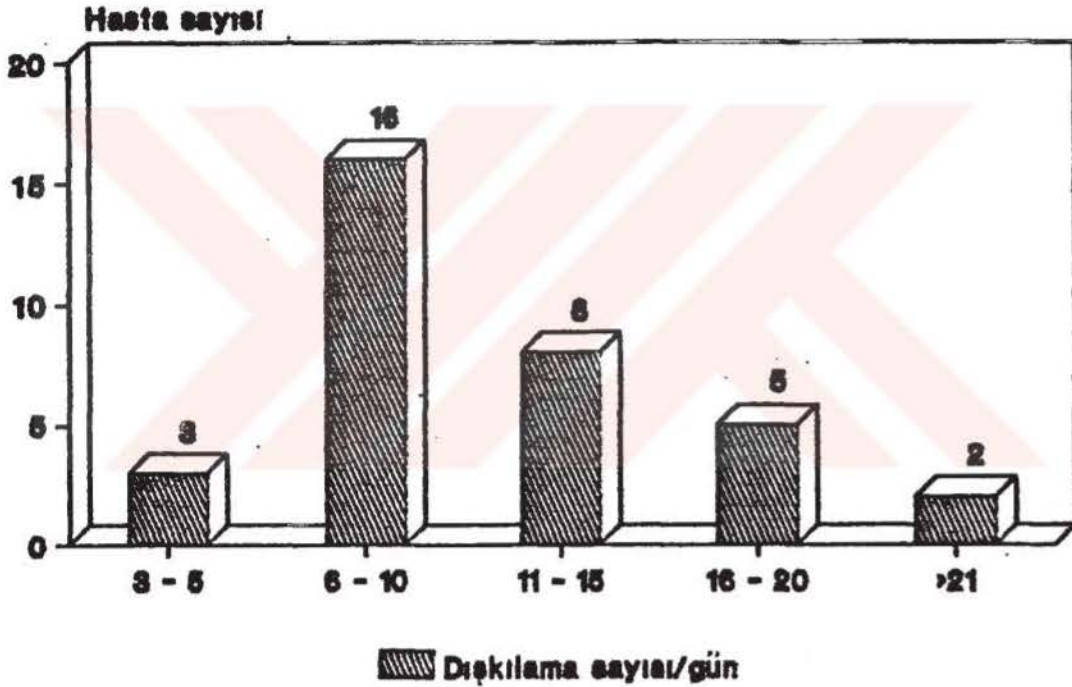
Bütün vakaların İstanbul'un Avrupa yakasında merkez Yenibosna olmak üzere; Bağcılar, Esenler, Sefaköy, İkitelli, Mahmutbey Köy, Sultan Çiftliği, Gazi Osman Paşa ve Bayrampaşa semtlerinde oturduğu görüldü. Hastalardan 25'i (%74) gecekondü tipinde evlerde, kalabalık şartlarda yaşıyorlardı. Bazıları kanalizasyon sisteminin olmadığı, yerine fosseptik çukurların kullanıldığı mahallelerde oturmaktaydı. Yine ortak bir özellik de bu yerleşim bölgelerinde su sıkıntısının olmasıydı. Bölge sakinleri haftada 2-3 kez 1-2 saatliğine akan çeşme suyunu bidonlarda biriktirerek kullandıklarını, 4 hasta (%12) ise özel sektör ve belediyeye ait tankerlerden su sağladıklarını ifade etti.

Tipik vakalarda; karın şişliği ve halsizlik şeklinde ilk semptomlardan sonra hastalık birden başlamaktaydı. Hastaların hiçbirinde prodromal belirti yoktu. 34 hastanın

hepsi (%100) 1 ile 15 kez arasında değişen kusma tanımladı. İyi kooperasyon kurulabilen hastalar, başlangıçta 1-2 kez yarı-forme, hafif sulu dışkılamayı takiben su gibi ishal olduklarını ifade etti. Bu hastalarda, ishal başladıktan 4-6 saat sonra bacaklarda güçsüzlük, bitkinlik ve ayakta duramama anamnezi vardı.

Günde ortalama dışkılama sayısı 12.09 ± 5.8 idi. En az dışkılama sayısı 4; en fazla ise 30 olarak belirlendi.

Dışkılama Sayısı



29 hastanın (%85) karın ağrısı şikayeti yoktu, 5 hasta (%15) ise hafif karın ağrısı olduğunu, anamnez alınırken söyledi.

Ağır seyirli 7 vakada (%21) rektal inkontinans vardı. Bunların 3'ü aile bireyleri ve bazı hekimler tarafından üriner inkontinans olarak yanlış şekilde değerlendirilmişti.

28 hastada (%82) görülen tipik piring suyu görünümündeki dışkı, tedavinin ilerleyen saat ve günlerinde yeşil renk aldı ve kıvamı koyulaştı. Bu dönemde dışkıdaki mukus oranı da başlangıca göre daha fazlaydı.

17 hastanın (%50) evde ya da hastaneye getirilirken yolda baygınlık (senkop) geçirdiği öğrenildi.

34 vakanın hepsinde (%100) şüpheli su (haftada 1-2 kez gelen ve çoğunlukla bulanık akan çeşme suyu, bidonlarda toplanan beklemiş su ve seyrek olarak da tanker suyu) dışında, başka bulaşma kaynağı düşünülmeydi.

12 hasta (%35) dispeptik yakınma nedeniyle antasid ve H₂ reseptör blokleri türünde ilaçlar kullanıyordu. 2 vaka peptik ülser nedeniyle gastrektomi geçirmişti. 1 vakaya ise inoperabl mide kanseri nedeniyle gastrektomi+ gastrojejunostomi ve kolon infiltrasyonu nedeniyle de kolostomi operasyonu uygulanmıştı.

Vakaların hiçbirisi son 10 gün içinde deniz, göl ya da havuza girme anamnezi vermiyordu.

3 hasta (% 9) son bir yıl içinde en az bir kez hafif seyirli, 1-2 günde düzelen akut ishal atağı geçirmişti. Bunların doktora gitmediği ve ishal için herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenildi. 6 hasta (%18) son bir yıl içinde askaris ve tenya düşürdüğünü ifade etti. Parazitoz anamnezi vermeyen bir hastanın piring suyu görünümündeki dışkısının mikroskopik incelemesi sırasında Ascaris lumbricoides yumurtaları görüldü. Daha önce dışkısında helmint görmeyen bir hasta da, akut ishalle birlikte iki adet askaris düşürdüğünü belirtti.

4 hasta (%12) ishal başladıktan sonra antibiyotik kullanmıştı. Akut ishal nedeniyle hekime başvuran bir hastaya 1 g intravenöz kloramfenikol uygulandığı ve Imodium isimli antimotiliter ilaç verildiği elindeki epikrizden

anlaşıldı. Bu hastanın dışkısı da tipik V.cholerae infeksiyonu dışkısı görünümündeydi ve hasta çok tablosunda getirilmişti. Dışkı kültüründe ise bol miktarda V.cholerae üredi. Tipik kolera semptomları gösteren iki hastaya hastaneye getirilmeden önce oral yolla trimetoprim-sulfametoksazol uygulanmıştı. Bu hastaların dışkı kültürlerinde üreme olmadı.

6 hastada (%20) radyolojik veya endoskopik olarak gösterilmiş duodenum ülseri mevcuttu.

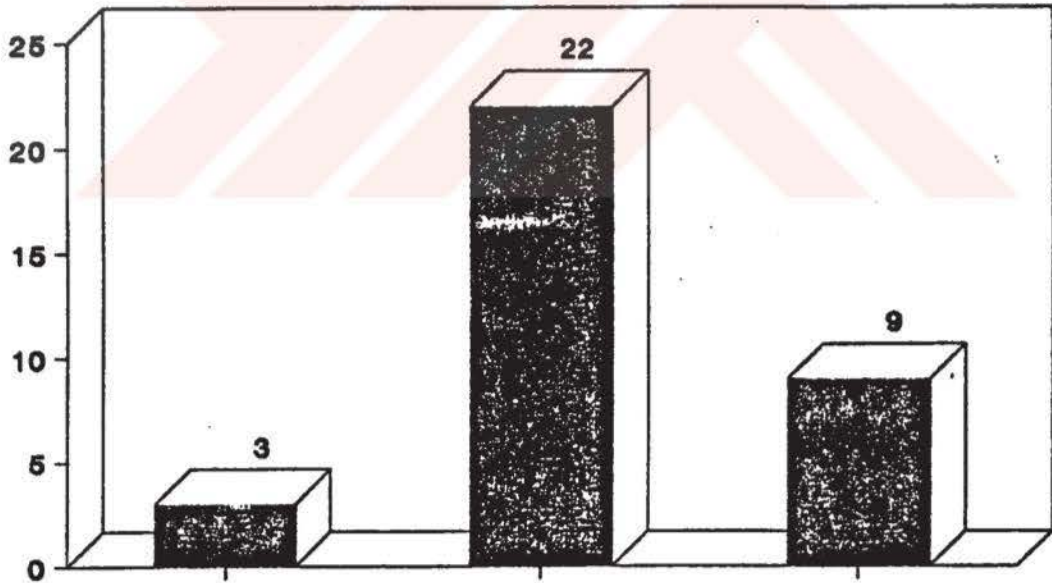
Bazı hastalar çevre mahallelerde de ishalleri vakalar olduğunu ifade etti. Bir aileden; büyükbaba, kızı ve iki erkek torunundan olmak üzere toplam 4 hastadan V.cholerae izole edildi. Hipovolemik çok tablosundaki kızını hastaneye getiren büyükbabada sulu kıvamlı dışkılama olduğu, sorgulama sırasında öğrenildi ve kültür pozitifliği saptandı. Diğer infekte birey, aile taraması sırasında kültür yapılarak ortaya çıkarıldı. 6 yaşındaki bu çocuğun 3 gün önce bir gün süren hafif ishal geçirdiği öğrenildi.

31 vaka (%91) hijyen kurallarına yeterince dikkat etmiyordu. Bu hastaların eğitim düzeyleri düşüktü ve çeşitli kırsal yörelerden İstanbul'a göç etmiş, işçilik yaparak geçimlerini sağlayan kişilerdi. Bu gruptan 1 hastanın çalıştığı ekmek fırınında tek başına yaşadığı ve tesadüfen baygın halde bulunarak hastaneye getirildiği öğrenildi. Acil poliklinikte hasta için tutulan kart incelendiğinde; tansiyon nabız alınamadığı, kalp seslerinin çok zayıf olarak işitilebildiği, idrarını altına kaçırdığı ve bilincinin kapalı olarak değerlendirildiği görüldü. Bu vakada V.cholerae infeksiyonu tanısından önce; serebrovasküler olay, ventriküler fibrilasyon ve ileus düşünüldüğü ve buna yönelik nöroloji, kardiyoloji ve cerrahi konsültasyonlar yapılarak; EKG, bilgisayarlı tomografi, hatta batın içi kanamayı ekarte etmek için

periton lavajı yapıldığı öğrenildi. Bir günde 19 lt %5 Dekstroz-Laktatlı Ringer solüsyonu + izotonik NaCl infüzyonu yapılan hastanın 12 saatte düzeldiği, bilincinin açıldığı, başlangıçta idrar kaçırdığı zannedildiği halde, bunun dışkı olduğu; hastanın diürezinin de tedaviden 16 saat sonra başladığı öğrenildi. Hastanın dışkısında çok sayıda V.cholerae üredi.

Tüm V.cholerae infeksiyonu vakalarının Ağustos sonu, Eylül ayının tamamı ve Ekim'in ilk yarısında saptandığı, ayrıca Eylül'ün ikinci haftasındaki 3-4 gün süren yağmurlardan sonra vaka sayısında artma olduğu dikkati çekti.

AYLARA GÖRE DAĞILIM



Hastaların sistolik kan basıncı ortalaması 77.9 ± 26.6 mmHg bulundu. En düşük sistolik basınç 40 mmHg; en yüksek ise 40 mmHg idi. Diyastolik kan basıncı ortalaması 43.2 ± 29 mmHg idi. 8 hastanın diyastolik basıncı 0 olarak değerlendirildi. En yüksek diyastolik basınç ise 80 mmHg idi. Tüm

hastaların kalp tepe atımı ortalaması $118 \pm 24/\text{dk}$, en düşük nabız sayısı 76; en yüksek ise 162 idi.

34 vakanın hiçbirinde ateş saptanmadı (%100). Genel durumu bozuk, periferde soğukluk, solukluk ve siyanoz olan, tansiyon ve nabızı alınamayan hastaların beden ısıları 36°C 'nin altındaydı.

6 hastada (%18); dalgınlık, uykuya eğilim, konfüzyon şeklinde uyanıklık kusuru vardı. Ancak bunlar da ağırlı uyaranlara cevap veriyordu. İleri derecede ses kısıklığı olan 3 hastada verbal iletişim kurulamadığından anamnez yeterince alınamadı.

23 hastanın (%67) dili kuru idi ve karın cildi turgoru azalmıştı. 5 hastada (%15) ise hipovolemik şoka bağlı periferik dolaşım bozukluğu bulguları ile birlikte hiper-ventilasyon da mevcuttu. 2 hastada ilk muayene sırasında tansiyon ve nabız alınamadı. Oskültasyonla kalp sesleri çok zayıf, fakat süratli olarak işitiliyordu. Karotis ve femoral arterler muayene edildiğinde taşikardi ve dolgunluğu azalmış filiform nabız özelliği saptandı. Bu hastaların EKG'lerinde, sinüzal taşikardi dışında özellik yoktu.

Mide kanseri nedeniyle gastrektomi+kolostomi ameliyatı geçirmiş olan 55 yaşındaki bayan hastanın EKG'sinde, sinüzal taşikardi ile birlikte yaygın subendokardiyal iskemi görünümü vardı. Bu hastanın özgeçmişinde kardiyak bir patolojinin olmadığı öğrenildi ve sıvı tedavisiyle EKG bulguları normale döndü.

Dehidratasyon tablosu gelişmiş 8 vakada dil kuruluğu ile birlikte inspeksiyonla karın çöküklüğü de vardı. Bu hastaların birinde barsak hareketleri gözle bile görülebiliyordu. Bütün vakalarda barsak sesleri tüm kadrarlarda artmış olarak işitildi.

Tansiyon ve nabız alınamayan 2 hastada alt ekstremitelerde periferik siyanoz ve livedo retikularis görünümü vardı.

23 hasta (%68) alt eksremitelerde daha belirgin olmak üzere değişen şiddette ağrılı kas krampları tanımlıyordu. Hafif ve orta şiddetteki kolera vakaları hastalığın başlangıç döneminde ağrılı kramplardan şikayet ederken ağır seyirli vakaların tümünde kramp değişmez bir semptomdu. Takip sırasında kas fasikülasyonu ve tetani bulguları gelişen hasta olmadı.

34 vakanın hiçbirinde hepatosplenomegali saptanmadı.

Hastaların lökosit ortalaması $12658 \pm 7691 \text{ mm}^3$, hematokrit ortalaması ise $\%48 \pm 8$ bulundu. Dehidratasyon tablosu içinde olan hastalarda hemokonsantrasyona bağlı $\%62'$ ye varan hematokrit yüksekliği ile mm^3 'te 41000'e ulaşan lökositoz saptandı. Bu hastaların lökosit formülünde nötrofil lökosit hakimiyeti vardı.

Ortalama BUN değeri $20 \pm 9 \text{ mg/dl}$ idi. Ortalama kreatinin değeri ise $1.05 \pm 0.95 \text{ mg/dl}$ bulundu. BUN ve kreatinin değerleri yüksek olan 3 hasta mevcuttu. En yüksek BUN değeri $\%53 \text{ mg}$; en yüksek kreatinin değeri ise $\%3.5 \text{ mg}$ idi. Bu 3 hasta 10 ile 24 saat arasında değişen anüri döneminden geçmişlerdi.

9 hastada (%26) hiponatremi ve hipopotasemi şeklinde elektrolit bozukluğu saptandı. Hipovolemik şok tablosuyla getirilen bir hastada serum-potasyum düzeyi 2.2 mEq/l ; Na 129 mEq/l ve Cl 93 mEq/l olarak bulundu. Hastaların hiçbirinde hipoglisemi saptanmadı.

Anüri döneminden geçen 3 hastanın diürez başladıktan sonraki ilk idrar incelemeleri yapıldığında, proteinüri ve silendrüri ile birlikte bulanık ve yüksek dansiteli idrar çıkardıkları görüldü. Bütün hastalar diyalize gerek kalmadan düzeldi. Bir hastada aşırı hidrasyona bağlı staz ralleri ve nefes darlığı gelişti. Başlangıçta $60/0 \text{ mmHg}$ olarak ölçülen tansiyon bu sırada $160/100 \text{ mmHg}$

idi. Dışkı ve idrarla çıkardığı miktar toplamından 500 cc az olacak şekilde %5 Dekstroz-Laktatlı Ringer infüzyonuyla tablo kısa sürede geriledi.

Hipovolemik şok ve prerenal akut böbrek yetmezliği tablosuyla getirilen bir hastada 10 katı bulan CPK artışı saptandı. Aynı hastada SGOT ve SGPT değerlerinde de üç misline varan artış görüldü. Bu değerlerin 5.günde yapılan biyokimya incelemelerinde normale döndüğü görüldü.

V.cholerae infeksiyonu vakalarının 26'sının (%77) dışkı incelemesinde lökosit ve eritrosit saptanmadı. Günde 4-5 kez yarı-forme dışkılama ile seyreden 8 (%23) orta şiddetli vakada ise dışkının mikroskopik incelemesinde her sahada 3-6 lökosit ve 2-3 eritrosit görüldü.

Dışkısı piring suyu gibi olan 26 hastada (%77) ben-zidin testi-negatif, kalan 8 vakada ise hafif pozitif.

Tipik semptomlar gösteren 4 hastanın dışkı incelemesinde çok sayıda hareketli mikroorganizma saptandı. Sulu fuksin preparasyonlarında da soluk kırmızı boyanmış ince çomaklar görülen bu hastaların dışkı kültürlerinde yoğun bir şekilde V.cholerae üredi.

V.cholerae infeksiyonu olan hastaların dışkılarında yağ ve protein sindirimine ait bozukluk saptanmadı. Hafif seyirli 3 vakanın dışkısında ise Lugol preparasyonu ile karbonhidrat sindirimine ait bozukluk saptandı.

24 hastaya (%71) servisimizde veya acil poliklinikte %5 Dekstroz-Laktatlı Ringer solüsyonu ile Isolyte ve Isolyte-M solüsyonları alterne edilerek verildi. 2 hastada periferik venler kollabe olduğu için subklavyen kateter (cavafix) takılarak infüzyon yapılabilirdi. Bu sırada ölçülen santral venöz basınçlar düşük bulundu. Bu iki hastadan birine iki gün içinde toplam 38 lt parenteral sıvı, diğerine ise 36 saatte 28 lt parenteral sıvı verildi.

Sıvı infüzyonu tüm hastalarda dışkı, kusmuk ve idrar şeklinde çıkardıkları takip edilerek uygulandı.

Bütün hastalara 6 saatte bir 500 mg tetrasiklin kapsül verildi ve tedavi 5 güne tamamlandı.

Ortalama şifa süresi 2.8 ± 0.95 gündü. 29 hasta (%85) 3.günün sonunda düzeldi. Hastaların en az yatış süresi, 6 gün; en fazla ise 9 gündü.

Taburcu edildikten sonra da 10 gün süreyle izlenen hastaların 14'ünde (%41) yaklaşık 3 günde bir kez dışkılamayla kendini gösteren konstipasyon gelişti.

İzlediğimiz hastaların hiçbirinde nüks görülmedi. Bu hastalara ayrılan odaların girişine çamaşır suyu emdirilmiş paspaslar kondu. Ayrıca hastaların bakımıyla ilgilenen sağlık personelinin el dezenfeksiyonu için antiseptik solüsyonlar kullanıldı. Hasta tuvaletlerine dışkılamayı takiben %10 konsantrasyonda çamaşır suyu dö-küldü.

V.cholerae infeksiyonu olan hastaların aileleri de araştırıldı. Bunlardan sulu kıvamlı dışkılama şikayeti olan 2 kişide etken izole edilerek antibiyotik tedavisi uygulandı.

Hastalara ve yakınlarına hijyen kuralları ile ilgili eğitim verildi.

Tüm hastalar etken izolasyonu ve identifikasyonu kesinleşir kesinleşmez, İl Sağlık Müdürlüğü Epidemiyoloji Şubesi'ne bildirildi.

Taşıyıcılık kontrolü açısından tedavinin bitiminden sonraki, 1, 3 ve 10.günlerde dışkı kültürleri yapıldı ve hiçbirinde pozitiflik saptanmadı.

T A R T I Ş M A

V.cholerae biyotip eltor, geniş klinik spektrumlu ishal sendromlarına neden olur. İnfeksiyonun endemik olarak bulunduğu ülkelerde baskın suşun eltor biyotipi olduğu düşünülürse, ateş görülmeyen tüm incebarsak tipi ishal olgularında, piring suyu görünümünde tipik dışkılama şartı aranmaksızın, mikrobiyolojik inceleme yapmanın halk sağlığı ve koruyucu hekimlik yönünden önemi ortaya çıkar. Dışkının piring suyu görünümünde olması ise klinik olarak anlamlıdır ve bir an önce tedaviye başlamayı gerektirir.

Ülkemizde V.cholerae infeksiyonu insidansı düşük olmakla birlikte, gözden kaçan vakalar da bulunmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde mortalite oranı en yüksek barsak infeksiyonu olan bu hastalığın semptom ve bulgularının hekimler tarafından iyi tanınması ile gerçek prevalans ve endemik karakter belirlenecek ve halk sağlığıyla ilgili kurumların bilgilendirilmesi sağlanacaktır.

Klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları disiplininin barsak infeksiyonlarının tanı ve tedavisi fonksiyonlarının yanı sıra koruyucu hekimlik görevi de vardır. Bu işlevleri yerine getirmede ilk adımı, etkeni izole etmek oluşturur.

Ülkemizde mikrobiyoloji laboratuvarlarının çoğunda uygulanmayan V.cholerae izolasyonu için çalışmamızın materyal-metod bölümünde açıklanan bakteriyolojik inceleme-

lerin maliyeti, diğer infeksiyöz ishal etkeni bakterileri araştırmaktan daha düşüktür. Örneğin, Salmonella ve Shigella cinsinden bakterilerin izolasyonu daha çok besiyeri ve malzeme kullanılarak yapılmaktadır. Oysa V.cholerae izolasyonu daha kolay bir şekilde ve 24 saatte gerçekleştirilebilir.

Hastanemize başvuran akut ishallerli olgularda, etken mikroorganizma dağılımını göstermek amacıyla planlanan bu çalışmanın yürütülmesi sırasında MacConkey, EMB, SS gibi rutin besiyerlerinin yanında V.cholerae için selektif özellikte olan TCBS besiyeri kullanıldı. V.cholerae infeksiyonu olguları arttıkça, rutin besiyerlerinin vibriyonların izolasyonu için yeterli olmadığı, buna karşılık TCBS agar besiyerinin ise başarılı sonuç verdiği gözlemlendi. Direkt olarak TCBS agar besiyerine ekim ile alınan sonuçlar alkalen peptonlu su sıvı besiyerinde 6-8 ve 24 saat inkübasyonu takiben TCBS besiyerine pasaj yapılanlarla aynıydı.

Literatürde tarama testi olarak kullanılabileceği belirtilen ve dışkı süspansiyonu üzerine polivalan V.cholerae antiserumu damlatılmasıyla vibriyonların hareketliliklerini yitirmesi ve aglütine olması temeline dayanan test (11), bizim çalışmamızda olumlu sonuç vermedi. Aynı işlem 6-8 saat inkübasyonu takiben alkalen peptonlu su besiyerinden alınan materyale uygulandığında vibriyonların aglütine olduğu görüldü.

TCBS agar besiyerinde Proteus cinsinden bakteriler ve stafilokoklar zayıf üreme paterni gösterdi. Diğer enterik patojenler ve normal barsak florasına ait fakültatif anaerob bakterilerin ise inhibe olduğu görüldü. Bu bulgu, V.cholerae izolasyonu için TCBS agar besiyerinin selektif özellikte olduğunu destekliyordu (26,27).

Literatürde polivalan V.cholerae antiserumu ile yapılan lam aglütinasyon testinin TCBS besiyerinden alınan kolonilerle değil, Mansur besiyerinde üreyenlerle yapılmasının daha uygun olduğu belirtiliyorsa da (25), çalışmamızda TCBS besiyerinde üreyen kolonilerle yapılan lam aglütinasyon testlerinin tümü pozitif sonuç verdi. Ancak; serotip belirlenirken zayıf aglütinasyon veren iki suşa, TSA besiyerindeki saf kültür halinde üremiş bakterilerle lam aglütinasyon testi yapılarak, Ogawa serotipinde oldukları belirlendi.

V.cholerae infeksiyonu akut başlangıçlı ve hızlı seyirlidir. Klasik bilgilerle paralellik gösterecek şekilde, olgularımızda prodromal semptom veya bulgu yoktu. İnfeksiyonun ya birden başlayarak hipotansiyon, dehidratasyon ve süratle hipovolemik şoka yol açtığı ya da hafif seyirli olarak ve genellikle de ayakta geçirildiği gözlemlendi. Dışkılama sayısı ve dışkı volümü de literatür bilgilerine uygun olarak günde 10-12 kez ve bol miktarda idi (54,59,62).

V.cholerae infeksiyonu sadece intestinal kanalı tutan lokal bir hastalıktır. Etkenin invazyon yeteneği olmadığından sistemik infeksiyon bulgularına ve ateşe yol açmaz. Oysa ateş ve diğer sistemik semptomlar hastayı hekime başvurmaya yöneltir. V.cholerae infeksiyonunda ateş olmadığı için hastalık; gerek hasta, gerek hasta yakınları ve hatta sağlık personeli tarafından da başlangıçta önemsenmeyebilir. Referans niteliğindeki kitaplarda incebarsak tipi ishallerin hemen tümünün ateşsiz seyrettiği ve kendiliğinden kısa sürede iyileştiği belirtilmektedir (25,60,97). Ancak seyri ve sonuçları yönünden V.cholerae infeksiyonu için "kendiliğinden kısa sürede iyileşir" genellemesi yapılamaz. Hekime başvurmayı geciktiren diğer nedenler; hastalarda karın ağrısı ve tenezm şikayetlerinin bulunmayışıdır.

V.cholerae infeksiyonunda kusma sık rastlanan bir bulgudur ve kusmuk materyalinden de etken izole edilebilir (29). Hafif seyirli de dahil olmak üzere, tüm vakalarımızda kusma olmasına rağmen, kusmuk materyalinden etken üretilmemiştir. Buna neden olarak asid pH'lı mide içeriğinin vibriyosid etkisi gösterilebilir (70, 82). Kültür negatif olsa bile, kusmuk materyalinin de çevreyi kontamine edebileceği göz ardı edilmemelidir.

Dışkının renksiz, kokusuz ve su gibi olması nedeniyle, rektal inkontinansın yanlışlıkla üriner inkontinans şeklinde yorumlanabileceği ve bu durumun önemli teşhis yanlışlıklarına yol açabileceği, tezin bulgular bölümünde vaka anlatılarak belirtilmiştir. Ağır seyirli hastalıkta rektal inkontinansa; dehidratasyon, hiponatremi, serebral dolaşım bozukluğu veya hipoglisemiden kaynaklanan değişik derecelerde uyanıklık kusuru yol açabilir (60,86). Ayrıca hastanın ağır dehidratasyon ve hipotansiyon nedeniyle tuvalete gitmesi hatta ileri derecede ses kısıklığına bağlı verbal iletişim güçlüğü nedeniyle sürgü istemesi bile mümkün olmayabilir. Geç dönemde hastaneye getirilen böyle bir hasta için zaman çok önemli olduğundan çabuk teşhis konmalı ve süratle tedaviye geçilmelidir.

Olgularımızın önemli bir bölümünde anamnez ile saptadığımız ortostatik hipotansiyon ve senkop orta dereceli dehidratasyon bulguları arasında yer alır ve oral rehidratasyon tedavisinden çok, intravenöz sıvı replasmanının gereğine işaret eder.

Klasik kitaplarda su kaynaklı bir hastalık olarak tanımlanan V.cholerae infeksiyonu (25,60,97), olgularımızda da aynı özelliği taşımaktadır. Uzun zaman su kesintisini takiben şebekeye su verildiğinde, çeşmeden ilk akan bulanık ve tortulu suyu içtikten birkaç saat sonra birden kusma ve ishal başlayan hastalar saptan-

miştir. Örneğin, Shigella cinsinden bakteri izole edilen hastalarımızda şüpheli besin alımı anamnezine sık rastlamamıza karşılık V.cholerae üretilen olgulardan hiçbir şüpheli besin tüketimi tanımlanamamıştır.

Literatürde sık olarak vurgulanan dispeptik yakınmaların varlığı ve bu nedenle mide-asid bariyerini zayıflatacak antasid ve H₂ reseptör blokleri türünden ilaçların kullanımı bizim olgularımızda da enfeksiyona predispozisyon oluşturan önemli bir faktör olarak dikkat çekmiştir. İstanbul'un altyapı sistemi düzgün olan yerleşim bölgelerinden birinde oturan peptik ülserli bir hasta indeks vakanın çıktığı ve enfeksiyonun daha sık görüldüğü semte gittikten 16 saat sonra su gibi ishal ve ayakta duramama şikayetiyle hastanemize başvurmuştur. Bu vaka, enfeksiyonun yayılmasında endemik bölgeye ziyaretin de, önemli bir faktör olduğunu vurgular niteliktedir (54,65).

Duyarlı bir antibiyotiğin, özellikle de tetrasiklinin oral yolla tek doz uygulanmasıyla bile, dışkı ile vibriyon çıkarımının durduğunu belirten yayınlar vardır (60,69). Tek doz 1 gram intravenöz kloramfenikol uygulanan bir olgu ile tek doz 500 mg amoksisilin verilen diğer bir hastanın dışkısından etken izole edilmştir. Parenteral yolla uygulanan antibiyotikler ile üst gastrointestinal kanaldan iyi emilen amoksisilin; barsak lümeninde yeterli bakterisid konsantrasyona ulaşamadıkları için kültür pozitifliği elde edilmiş olabilir. Tipik V.cholerae enfeksiyonu semptom ve bulguları görülen, fakat 6 ile 8 saat önce oral trimetoprim-sulfametoksazol verilmiş iki hastamızda etken izole edilememesi de literatür bilgileri ile uygunluk göstermektedir (60). Benzer şekilde başlangıç kültürleri pozitif olan ve tetrasiklin uygulanan hastaların ikinci gün tekrarlanan kültürleri negatif bulunmuştur.

Hastanemiz acil polikliniğine ağır dehidratasyon tablosu ile getirilen hastalar, çevrelerinde de çok sayıda ishelli kişiler olduğunu belirtmişlerse de bunlardan telefonla ve muhtarlık aracılığıyla hastaneye davet edilenlerin birkaçı dışında polikliniğimize başvuran olmamıştır. Bu durum V.cholerae biyotip eltor'un tipik vakalardan çok daha fazla sayıda hafif seyirli ishale yol açma özelliğini vurgular.

Hastaların çoğunun genç ve sağlıklı, ancak eğitim düzeyi düşük, hijyen kurallarını da önemsemeyen kişiler olduğu belirlenmiştir. Hastalarımızın çoğu gecekondu tipi evlerde oturmakta ve bu bölgelerde su şebekesi, kanalizasyon sistemi ve diğer sanitasyon koşulları yetersiz kalmaktadır. Epideminin ortaya çıkması da su sıkıntısının büyük boyutlara ulaştığı yaz sonu ve sonbahar başına rastlamıştır. Bu dönemde kurak geçen yaz mevsiminden sonraki ilk yağmurlarla çevrede bulunan vibriyonların içme suyu kaynaklarına karışması, salgının ikinci bir pik yapmasına neden olarak gösterilebilir.

Ağır seyreden hastalıkta; dil kuruluğu, deri turgorunun azalması, göz kürelerinin çökmesi, periferde soğukluk ve siyanoz, hipotansiyon, taşikardi ve hiper-ventilasyon ağır dehidratasyonu gösteren bulgulardır ve acil tedaviyi gerektirir. Ağrılı kas krampları da incebarsak tipi ishali olan bir hastada V.cholerae infeksiyonunu düşündürmelidir (60). Geniş serilerin incelendiği yayınlarda tetani ve kas fasikülasyonları fizik muayene bulguları arasında yer almaktadır (54,65). 34 vakalık hasta grubumuzda bu bulgular saptanmamıştır.

Hematokrit, lökosit değerleri ve kan proteinlerinin artışı ile serum ozmolaritesinin yükselmesi, kısa

sürede ekstraselüler kompartmandan büyük oranda sıvı-elektrolit kaybına bağlı hemokonsantrasyonun göstergesidir. Bu durum kan viskozitesinde değişikliğe yol açmakta ve dolaşım bozukluğu komplikasyonlarına neden olmaktadır. Hemokonsantrasyon saptanan hastalarda periferik vasküler, serebral ve kardiyak komplikasyonlar ile gebe kadınlarda abortus riskinin arttığı gösterilmiştir (54). Olgularımızda hemokonsantrasyona bağlı komplikasyon gelişmemiştir. Ancak, ayırıcı tanıda güçlüklerle de neden olabilen bu komplikasyonlar hasta değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Ağır dehidratasyon ve anüri döneminden geçen olgularımızın sadece üçünde BUN ve kreatinin değerlerinde hafif düzeyde yükselme saptandı. Çoğunlukla genç yaşta olan ve tabloyu ağırlaştırıcı kronik veya ağır hastalığı olmayan hastalar, tedaviye kısa sürede yanıt verdi. BUN ve kreatinin değerlerinde beklenen yüksekliğin görülmeme nedenlerinden biri de, biyokimyasal inceleme için hasta kanlarının, acil sıvı-elektrolit tedavisini takiben laboratuvara gönderilmesi olabilir. Çünkü hipovolemi düzeltildikten sonra alınan serum örnekleri akut dönemdeki kan biyokimyasını yansıtmayacaktır.

Hipovolemik şok tablosuyla acil polikliniğimize getirilen bir hastada SGOT, SGPT değerlerinde 3-4 kat, CPK'da ise 10 katı bulan artış saptandı. Literatür bilgileri arasında yer almayan böyle SGOT, SGPT ve CPK artışlarının karaciğer ve kaslarda hipovolemiye bağlı iskemi ve ağırlı kas kramplarına bağlı olabileceği düşünüldü.

İdrar çıkarmayan ağır hastalarda sıvı-elektrolit tedavisi uygun solüsyonlar seçilerek yapılmalı ve mümkün olan her vakada santral venöz basınç ölçümüne imkan sağlayarak hipovoleminin derecesi ve verilecek sıvı mikta-

rını belirlemede yol gösterici olan subklavyen kateter konmalıdır. İnfeksiyonun akut döneminde serum elektrolit değerleri, özellikle de potasyum değerleri yanıltıcı olabilir. Bu nedenle hasta, hipo-ve hiperpotasemi yönünden EKG kontrolü ile de izlenmelidir. Aşırı sıvı infüzyonu yapılarak sol kalp yetmezliğine yol açılmamalıdır. Akut böbrek yetmezliği döneminden geçen hastalarda kompensatris poliüriye bağlı olarak idrar ile kayıp da artacağından, çıkarılan dışkı ve idrar miktarı toplanarak verilecek sıvı hesaplanmalıdır. Metabolik asidozu ağırlaştıran hatta akut akciğer ödemi gelişme riskini de artıran hipotonik solüsyon infüzyonundan kaçınılmalı, aksine asidozla mücadele için bileşiminde yeterli miktarlarda bikarbonat ve potasyum da bulunan izotonik sıvılar yeğlenmelidir. Olgularımızda anüri döneminden hemen sonra alınan ilk idrar incelemelerinde; eser proteinüri ve silendrüri saptanmışsa da, hiçbir hastamızda diyalize gerek kalmamış; hatta kompensatris poliüri fazına giren hastamız da olmamıştır.

Günümüzde aterosklerotik kalp hastalığı insidansı giderek yükselmektedir. Böyle hastalarda V.cholerae infeksiyonu seyrinde hipovolemi ve hemokonsantrasyon nedeniyle gelişen hiperviskozite koroner kan dolaşımının bozulmasına yol açmaktadır. Literatürde V.cholerae infeksiyonu sırasında myokardit, ritm bozukluğu ve myokard infarktüsü gelişen vakalar bildirilmiştir (96). Hasta grubumuzda subendokardiyal iskemi ve sol prekardiyal derivasyonlarda T dalgası değişiklikleri dışında kardiyak patolojiye işaret eden EKG bulgusu saptanmamış ve bu hastalarda angina pectoris semptomları da ortaya çıkmamıştır.

V.cholerae invazyon yeteneği olmayan bir mikroorganizmadır. Dokuya penetre olmaz ve iltihabi reaksiyona yol açmaz. Bu nedenle dışkının mikroskopik incelemesinde

lökosit ve eritrosit görülmez. Ancak, V.cholerae biyo-
tip eltor'un neden olduğu hafif seyirli infeksiyon sı-
rasında dışkıda az sayıda lökosit ve eritrosit buluna-
bileceği belirtilmektedir (29). Servisimizde takip edi-
len 8 hastanın dışkı incelemesinde az sayıda lökosit
görülmüş, bunlarda dışkıda gizli kan (benzidin) testi
de pozitif bulunmuştur.

Su gibi ishal ve kusma şikayetleriyle başvuran iki
hastanın dışkısında karbonhidrat sindirimine ait bozuk-
luk saptanmış ve bu duruma incebarsak epitelinin ente-
rotoksinden yaygın olarak etkilenmesine bağlı karbonhid-
rat emilim bozukluğunun ve dissakkaridaz enzim aktivite-
sinde azalmanın yol açabileceği düşünülmüştür.

Hastaların dışkılarından izole edilen tüm suşların;
tetrasiklin, ampisilin, trimetoprim-sulfametoksazol,
kloramfenikol, siprofloksasin ile diğer antibiyotiklerin
çoğuna duyarlı olduğu görüldü. Literatürde belirtilen
tetrasiklin direncinin (88,95) bizim vakalarımız için
geçerli olmadığı ve tetrasiklinin V.cholerae infeksiyonu
tedavisinde ilk seçeneği oluşturmaya devam ettiği sonu-
cuna varıldı. Son yıllara ait bazı yayınlarda bildirilen
oral, tek doz kinolon türevi antibiyotik uygulaması (89)
hasta grubumuz için düşünülmeydi. Vaka sayımızın azlığı
nedeniyle klasik bilgilerin serimize adapte edilmesi ve
özümzenmesi daha uygun görüldü.

V.cholerae infeksiyonunda dehidratasyonun izotonik
karakterde olması nedeniyle, izlediğimiz vakalara uygun
oranlarda sodyum, klorür, potasyum ve bikarbonat içeren
%5 dekstroz-laktatlı Ringer ve Isolyte solüsyonları uy-
gulanmış, idrar çıkarmak kaydıyla potasyum eksikliği
saptanan hastalara ise Isolyte-M solüsyonu infüzyonu ya-
pılmıştır. Erişkinde rastlanma olasılığı az bile olsa
hipoglisemiye karşı önlem olarak %5 dekstroz-laktatlı

Ringer solüsyonu yeğlenmiştir.

Klasik tedaviye uygun olarak 3 aylık gebe bir hasta dışında tüm hastalara oral yolla tetrasiklin uygulanmış ve başarılı sonuç alınmıştır. Hastalarımızda ilaca bağlı istenmeyen etki ya da tolerans bozukluğu gözlenmemiştir. Hafif seyirli infeksiyonu olan gebe hastaya ise 5 gün süreyle ve oral yolla günde 2 gram ampisilin verilmiş, bu hastanın ertesi gün tekrarlanan dışkı kültüründe üreme olmamıştır.

Hastalarımızda nüks infeksiyon görülmemiş, portör-lük araştırmaları da negatif bulunmuştur. V.cholerae biyotip eltor infeksiyonu için literatürde bir ishalleri vakaya karşılık, sayısı 100'e varan asemptomatik infeksiyon bildirilmekteyse de (60), hastalarımızın şikayet tanımlamayan diğer aile bireylerinde ve komşularında kültür pozitifliği saptanamamıştır. Ancak bu kişilerden izolasyon oranını artırdığı belirtilen alkali pürgatif vererek dışkı elde etme yoluna gidilmemiştir.

Servisimizde uyguladığımız izolasyon önlemleri olumlu sonuç vermiş ve hastane infeksiyonu şeklinde V.cholerae infeksiyonu ortaya çıkmamıştır.

Literatürde, epidemiler sırasında ishal vakalarının %1-5'inden V.cholerae serogrup non O1 türlerinin sorumlu olabileceği belirtilmektedir (25). Çalışmamız sırasında bu türlerden mikroorganizma izole edilmemiş, ayrıca sporadik vakalar şeklinde gastroenterite neden olabilen V.mimicus, V.hollisae, V.fluvialis ve V.furnissii gibi vibriyonlar da saptanamamıştır. Daha çok kontamine deniz ürünleri tüketimi sonucu besin zehirlenmesi şeklinde ishale yol açan V.parahaemolyticus da izole edilmemiştir.

Bu çalışmamızı, bulgular bölümünde isimleri belirtilen yerleşim bölgelerinde V.cholerae infeksiyonu-

nun endemik olarak bulunduğu gösterilmiştir. Geçtiğimiz yıllarda tipik semptomlarla hastanemize başvuran vakaların da, teknik yetersizlik nedeniyle etken izole edilememesine rağmen V.cholerae infeksiyonu olduğu kuşkusu kuvvetlenmektedir. Empirik olarak tedavi edilen bu vakaların da çalışmada adı geçen bölgelerden gelmiş olmaları rastlantı gibi görünmemektedir.

Alt yapı hizmetlerinden yoksun, yaz aylarında su sıkıntısı çekilen ve eğitim düzeyi düşük kişilerin yaşadığı bölgelerde önümüzdeki yıllarda da V.cholerae infeksiyonu epidemilerinin ortaya çıkması sürpriz olmayacaktır.

S O N U Ç

V.cholerae biyotip eltor; çevre şartlarına daha dayanıklıdır, asemptomatik infeksiyon, kronik taşıyıcılık, sporadik infeksiyon, bazen de ölümle sonuçlanan ağır seyirli gastroenterite neden olabilir. Etkenin yukarıda sıralanan özelliklerine bağlı olarak:

1. Gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere dünya üzerinden ve doğal olarak ülkemizden de V.cholerae biyotip eltor'un eradike edilmesi güçtür.
2. Kitlelerin sağlığını tehdit edecek kadar büyük boyutlu salgınlar ortaya çıkabilir.
3. Çocuklarda daha karmaşık tablolar (ateş, konvülsiyon, koma, ağır dehidratasyon, hipoglisemi vb.) oluşturabilir.
4. 24 saat içinde hipotansiyon, hipovolemik şok ve ölüme yol açabilecek derecede hızlı seyrederek özellikle ulaşım problemi olan bölgelerde can kaybına neden olabilir.
5. Hekimler ve diğer sağlık personelinin V.cholerae infeksiyonundan habersiz ve bu konuda deneyimsiz olmaları nedeniyle tanı ve tedavi yanlışlıkları görülebilir.

6. Yaşlı ve aterosklerozu olanlarda myokard infarktüsüne, diyabetik hastalarda ketoasidoz komasına, karaciğer sirozu vakalarında hepatik komaya, kronik böbrek hastalarında akut alevlenme ile ölümlere neden olabilir.

Ülkemizin sağlık sorunları arasında yer almaya devam eden ve her yıl belirli zaman dilimlerinde gündeme gelmesi beklenebilecek olan V.cholerae infeksiyonuna karşı çözüm önerileri şöyle sıralanabilir:

1. Tüm sağlık personeli V.cholerae infeksiyonundan haberdar edilmeli ve eğitilmelidir.
2. Belirli zamanlarda televizyon ve basın aracılığıyla kitle eğitimi yapılmalı ve toplumdaki V.cholerae infeksiyonu fobisi giderilmelidir.
3. İncebarsak tipi ishal vakalarında rutin dışkı incelemeleri arasına TCBS agar besiyerine ekim de dahil edilmelidir.
4. Öncelikle infeksiyonun endemik olarak görüldüğü bölgelerin ve bütün yerleşim biçimlerinin sanitasyon koşulları çağdaş düzeye getirilmeli ve İstanbul'un su sıkıntısı giderilerek, süperklorizasyon uygulanmış sürekli ve yeterli su sağlanmalıdır.
5. İstanbul'a su sağlayan barajlar etrafındaki yerleşim alanları boşaltılmalıdır.
6. V.cholerae biyotip eltor infeksiyonunun uluslararası bildirimi zorunlu bir hastalık olması morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir nedendir. Çünkü sınırlı bir epidemi durumunda bile uluslararası karantina önlemleri uygulanmakta ve ülkenin turizm ve ihracatı durmaktadır. Bildirimden kaçınıldığında ise hastalık

toplumdan ve sağlık personelinden saklanmakta, daha da önemlisi bilgisizlik ve gizlilikten kaynaklanan ölümler de görülebilmektedir. Sayılan nedenlerle; *Vibrio cholerae* biyotip eltor infeksiyonunun uluslararası bildirimi zorunlu hastalıklar listesinden çıkarılması için Dünya Sağlık rgt'ne bağvurulması ilgili kesimlerce tartı– ılmalıdır.



Ö Z E T

Haziran-Kasım 1990 döneminde hastanemize başvuran 200 akut ishalli hasta klinik ve laboratuvar yönleriyle incelendi ve 86 vakada ishal etkeni mikroorganizma saptandı.

Sıklık sırasına göre bu mikroorganizmaların dağılımı; *V.cholerae* biyotip eltor 34, *Shigella* cinsinden bakteriler 24, *Salmonella* cinsinden bakteriler 9, *E.histolytica* 6, *Giardia intestinalis* 6, Rotavirus 3, *Candida* türleri 2, *Yersinia enterocolitica* 1, *Staphylococcus aureus* 1 şeklindeydi.

18 çeşit mikroorganizmanın laboratuvar tanısı materyal ve metod bölümünde ayrıntılı olarak ele alındı.

Tez çalışmasının yürütüldüğü dönemde bölgemizde küçük çaplı bir *Vibrio cholerae* biyotip eltor infeksiyonu epidemisi ortaya çıktığından en çok *V.cholerae* biyotip eltor izole edildi. Geniş klinik spektrum gösteren ve ağır seyirli vakalarda tedavi edilmediğinde ölümlerle sonuçlanma oranı en yüksek infeksiyöz ishal olan *V.cholerae* infeksiyonunun tanı ve tedavisi ayrıntılı olarak tartışıldı ve korunma yöntemleri üzerinde duruldu.

Dünya üzerinden eradike edilmesi güç olan *V.cholerae* biyotip eltor infeksiyonu hakkında toplumun ve sağlık personelinin daha fazla bilgilendirilmesi gereğinin klinik ve epidemiyolojik nedenleri vurgulandı.

K A Y N A K L A R

1. Sack RB, Tilton RC, Weissfeld AS, Rubin SJ. Laboratory diagnosis of bacterial diarrhea. Cumitech 12, 1980: 3-16
2. Wells CL, Maddans MA, Reynolds CM, Jechorek RP, Simmons RL. Role of anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultatively anaerobic intestinal bacteria. Infect Immun 1987; 55(11):2689-94
3. Gerding DN. Disease associated with Clostridium difficile infection. Ann Intern Med 1989; 110(4): 255-7.
4. Bartlett JG. Clostridium difficile: Clinical considerations. Rev Infect Dis 1990; 12 (Supl 2): 243-51.
5. Weinke T, Friedrich-Jonick B, Hopp B, Janitschke K. Prevalance and clinical importance of Entamoeba histolytica in two high-risc groups: Travelers returning from the tropics and male homosexuals. J Infect Dis 1990; 161 (1): 1029-31.
6. Banwell JG. Pathophysiology of Diarrheal Disorders. Rev Infect Dis 1990; 12 (Supl 1): 30-5.
7. Hornick RB, Musik SI, Wenzel RP. The Broad Street pump revisited: Response to volunteers to ingested cholera vibrios. Bull NY Acad Med 1971; 47: 1181-5.
8. Blaser MJ. Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. J Infect Dis 1990; 161: 626-33.

9. Schragger J. The chemical composition and function of mucus. *Gut* 1970; 450-4
10. Du Pont HL, Hornick RB. Adverse effect of Lomotil therapy in shigellosis. *JAMA* 1973; 226: 1525-9
11. Bottone EJ, Janda JM, Motyl MR, Archer GL, Sullivan NM, Wilkins TD, Sosnowski KM, Kerkering TM, Kocan AA. Gastrointestinal tract specimens. In: Dalton HP, Nottebart HC, eds. *Interpretive Medical Microbiology*, New York: Churchill Livingstone 1986: 427-522
12. Stoliar OA, Pelley RP, Kaniecki-Green E. Secretory IgA against enterotoxins in breast milk. *Lancet* 1976; I: 1258-62
13. Skerman FJ, Formal SB, Falkows S. Plasmid-associated enterotoxin production in a strain of *Escherichia coli* isolated from humans. *Infect Immun* 1972; 5:622-7
14. Guerrant RL, Moore RA, Kirschenfeld PM. Role of toxigenic and invasive bacteria in acute diarrhea of childhood. *N Engl J Med* 1985; 293: 567-71
15. Keusch GT, Grady GF, Mata LJ. The pathogenesis of *Shigella* diarrhea. Enterotoxin production by *Shigella dysenteriae* 1. *J Clin Invest* 1972; 51: 1212-6
16. Turnbull PCB. Studies on the production of enterotoxins by *Bacillus cereus*. *J Clin Pathol* 1976; 29: 941-9
17. Levine MM, Nalin DR, Hornick RB. *Escherichia coli* strains that cause diarrhea but do not produce heat-labile or heat-stable enterotoxins and are noninvasive. *Lancet* 1978; 1: 1119-22

18. Cravioto A, Gross RJ, Scotland S. An adhesive factor found in strains of *Escherichia coli* belonging to the traditional infantile enteropathogenic serotypes. *Curr Microbiol* 1979; 95-9
19. Mathewson JJ, Johnson PC, DuPont HL. Pathogenicity of enteroadherent *Escherichia coli* in adult volunteers. *J Infect Dis* 1986; 154: 524-7
20. Sansonetti PJ, Kopecko DJ, Formal SB. Involvement of a plasmid in the invasive ability of *Shigella flexneri*. *Infect Immun* 1982; 35: 852-6
21. Schneider DR, Parker CD. Purification and characterization of the mucinase of *Vibrio cholerae*. *J Infect, Dis* 1982; 145: 474-82
22. Hamilton JR. Viral enteritis. *Pediatr Clin N Am* 1988; 35: 89-102
23. Guerrant RL, Shields DS, Thorson SM. Evaluation and diagnosis of acute infectious diarrhea. *Am J Med* 1985; 78: 91-8
24. Bennels MB, Levine MM. Classical bacterial diarrhea: perspectives and update - *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli*, *Aeromonas* and *Plesiomonas*. *Pediatr Infec, Dis* 1986; 1(1): 91-100
25. Greenough WB. *Vibrio cholerae*. In: Mandell GL, Douglas GR Jr, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1990; 1636-46
26. McCormack WM, DeWitt WE, Bailey PE. Evaluation of thiosulfatecitrate-bile salts-sucrose agar, a selective medium for the isolation of *Vibrio cholerae* and other pathogenic vibrios. *J Infect Dis* 1974; 129: 497-502

27. Bennels MB, Levine MM, Daya V. Selective vs. non-selective media and direct plating vs. enrichment technique in isolation of *Vibrio cholerae*: recommendations for clinical laboratories. *J Infect Dis* 1980; 142: 328-32
28. Farmer JJ, Hickman-Brenner FW, Kelly MT. *Vibrio*. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. *Manual of Clinical Microbiology* 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1985: 282-301
29. Bottone EJ, Janda JM, Motyl MR. Gastrointestinal tract specimens. In: Dalton HP, Nottebart HC, eds. *Interpretive Medical Microbiology*. New York: Churchill Livingstone 1986: 427-80
30. Hug A, Small EB, West PA, Rahman R, Colwell RR. Ecological relationships between *Vibrio cholerae* and planktonic crustacean copepods. *Appl Environ Microbiol* 1983; 45: 275-83
31. Hug MI, Sanyal SC, Samadi AR, Monsur KA. Comparative behaviour of classical and eltor biotypes of *Vibrio cholerae* O1 isolated in Bangladesh during 1982. *J Diar Dis Res* 1983; 1 (1): 5-9
32. Samadi AR, Shahid N, Eusof A, Yunus M, Hug MI, Khan MU, Rahman ASMM, Faruque ASG. Classical *Vibrio cholerae* biotype displaces eltor in Bangladesh. *Lancet* 1983: 805-7
33. Shahid NS, Samadi AR, Khan MU, Hug MI. Classical vs eltor *cholerae*: A prospective family study of a concurrent outbreak. *J Diar Dis Res* 1984; 2 (2): 73-8

34. McIntyre OR, Feeley JC. Characteristics of Non-Cholera Vibrios isolated from cases of human diarrhoea. Bull WHO 1965; 32: 627-32
35. McIntyre OR, Feeley JC, Greenough WB, Benenson AS, Hassan SI, Saad A. Diarrhea caused by non-cholerae vibrios. Am J Trop Med Hyg 1965; 14 (3): 412-8
36. Carpenter CCJ, Barua D, Wallace CK, Sack RB, Mitra PP, Werner AS, Duffy TP, Oleinick A, Khanra S, Lewis GW. Clinical and physiological observations during an outbreak of Non-Vibrio cholera-like disease in Calcutta. Bull WHO 1965; 33: 665-7
37. Dutta NK, Habbu MK. Experimental cholerae in infant rabbits: A method for chemotherapeutic investigation. Brit J Pharmacol 1955; 10: 153-9
38. Ohtomo N, Muraoka T, Tashiro A, Zinnaka Y, Amako K. Size and structure of the cholera toxin molecule and its subunits. J Infect Dis 1976; 133 (Suppl): 531-40
39. Lai CY, Mendez E, Chang D. Chemistry of cholera toxin: The subunit structure. J Infect Dis 1976; 133 (Suppl): 523-30
40. Kurosky A, Markel DE, Touchstone B, Peterson JW. Chemical characterization of the structure of cholera toxin and its natural toxoid. J Infect Dis 1976; 133 (Suppl): 527-47
41. Nelson ET, Clements JD, Finkelstein RA. Vibrio cholerae adherence and colonization in experimental cholera: Electron microscopic studies. Infect Immun 1976; 14 (2): 527-47

42. Jones GW, Freter R. Adhesive properties of *Vibrio cholerae*: Nature of the interaction with isolated rabbit brush border membranes and human erythrocytes. *Infect Immun* 1976; 14 (2): 240-5
43. Martin AR, Vernon TM, Mosley WH. Neutralization of the vascular permeability factor of *Vibrio cholerae* in man. *Am J Epidemiol* 1969; 18 (2): 253-7
44. Heyningen S. The subunit of cholera toxin: structure stoichiometry and function. *J Infect Dis* 1976; 133 (Suppl): 5-12
45. Berkenbile F, Delaney R. Stimulation of adenylate cyclase by *Vibrio cholerae* toxin and its active subunit. *J Infect Dis* 1976; 133 (Suppl): 82-8
46. Wishnow RM, Lifrak E, Chen C. Mode of action of *Vibrio cholerae* enterotoxin in cultured adrenal tumor cells. *J Infect Dis* 1976; 133 (Suppl): 108-14
47. Sanyal SC, Alain K, Neogi PKB, Huq MI, Al-Mahmud KA. A new cholera toxin. *Lancet* 1983; 1337-8
48. Dafni Z, Robbins JB. Purification of heat-labile enterotoxin from *Escherichia coli* 078: H11 by affinity chromatography with antiserum to *Vibrio cholerae* toxin. *J Infect Dis* 1976; 133 (Suppl): 138-41
49. Donta ST. Interactions of cholera genoid and GMI ganglioside with enterotoxins of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli* in cultured adrenal cells. *J Infect Dis* 1976; 133 (Suppl): 115-9
50. Ahsan CR, Ciznar I. Release of endotoxin by toxigenic and non-toxigenic *Vibrio cholerae* O1. *J Diar Dis Res* 1987; 5 (1): 7-15

51. Zen-Yoji H, Sakai S, Terayama T. Epidemiology, enteropathogenicity and classification of *Vibrio parahaemolyticus*. *J Infect Dis* 1965; 115: 436-44
52. Mekalanos JJ, Sublett RD, Romig WA. Genetic mapping of toxin regulatory mutations in *Vibrio cholerae*. *J Bacteriol* 1979; 139 (3): 859-65
53. Onul B. *İnfeksiyon Hastalıkları*. 5.baskı. Ankara: Ank Ü Tıp Fak Yayınları 1974: 687-715
54. Joseph PR, Tamayo JF, Mosley WH, Alvero MG, Dizon JJ, Henderson DA. Studies of Cholera El Tor in the Philippines 2. A retrospective investigation of an explosive outbreak in Bacolod City and Talisay, November 1961. *Bull WHO* 1965; 33: 637-43
55. Sinka R, Deb BC, De SP, Abou-Gareeb AH, Shirastava DL. Cholera carrier studies in Calcutta in 1966-67
56. Mc Cormack W, Islam S, Mosley WH. A community study of inapparent cholera infections. *Am J Epidemiol* 1969; 89 (6): 658-64
57. Sack RB, Miller CE. Progressive changes of *Vibrio* serotypes in germ-free mice infected with *Vibrio cholerae*. *J Bacteriol* 1969; 99 (1): 688-95
58. Bhaskaran K. Segregation of genetic factors during recombination in *Vibrio cholerae*, strain 162. *Bull WHO* 1964; 30: 845-53
59. Killewo JZJ, Amsi AMD, Mhalu FS. An investigation of a cholera epidemic in Butiama Village of the Mara Region, Tanzania. *J Diar Dis Res* 1989; 7 (1): 13-7

60. Christie AB. Infectious Diseases: Cholera 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987; (Vol 1):193-230
61. Bhaskaran K, Sinha VB. Attenuation of virulence in *Vibrio cholerae*. J Hyg 1967; 65: 135-47
62. Lorenzo F, Manzillo G, Soscia M, Balestrieri GG. Epidemic of cholera El Tor in Naples, 1973. Lancet 1974: 669
63. Dizon JJ, Alvero MG, Joseph PR, Tamayo JF, Mosley WH, Henderson DA. Studies of Cholera El Tor in the Philippines I. Characteristics of Cholera El Tor in negros Occidental Province, November 1961 to November 1962. Bull WHO 1965; 33: 627-36
64. Tamayo JF, Mosley WH, Alvero MG, Joseph PR, Gomez CZ, Montague T. Studies of Cholera El Tor in the Phillippines 3. Transmission of infection among household contact of cholera patients. Bull WHO 1965; 33: 645-9
65. Mosley WH, Alvero MG, Joseph PR, Tamayo JF, Gomez CZ, Montague T. Studies of infection among neighbourhood and community contacts of cholera patients. Bull WHO 1965; 33: 651-60
66. Dayrit MM, Sabordo NT. An epidemic of eltor cholera in an institution for the mentally retarded in Alabang, Philippines. J Diar Dis Res 1986; 4 (2): 83-6
67. Felsenfeld O. A review of recent trends in cholera research and control. Bull WHO 1966; 34: 161-95
68. Mehta MN, Daruwalla DR. Letter to the editor: An outbreak of cholera in children from Bombay slum. J Diar Dis Res 1986; 4 (2): 94

69. Holmberg SD. Vibrios and Aeromonas. Infect Dis Clin N Am 1988; 2 (3): 655-72
70. Gitelson S. Gastrectomy, achlorhydria and cholera. Isr J Med Sci 1971; 7: 663-8
71. Nelson ET, Clements JD, Finkelstein RA. Vibrio cholerae adherence and colonization in experimental cholera: Electron microscopic studies. Infect Immun 1976; 14 (2): 527-47
72. Murray PR, Drew WL, Kobayashi GS, Thompson JH Jr. Medical Microbiology. United States: CV Mosby 1990: 127-37
73. Peterson JW, Lo Spalluto JJ, Finkelstein RA. Localization of cholera toxin in vivo. J Infect Dis 1972; 126 (6): 617-29
74. Heyningen WE, Carpenter CCJ, Pierce NF, Greenough WB. Deactivation of cholera toxin by ganglioside. J Infect Dis 1971; 124 (4): 415-8
75. Holmgren J, Lönnroth I. Cholera toxin and the adenylate cyclase activating signal. J Infect Dis 1976; 133 (Suppl): 64-73
76. Gill DM. Multiple roles of erythrocyte supernatant in the activation of adenylate cyclase by Vibrio cholerae toxin in vitro. J Infect Dis 1976; 133 (Suppl): 55-63
77. Kimberg DV, Field M, Johnson J, Henderson A, Gershon E. Stimulation of intestinal mucosal adenyl cyclase by cholera enterotoxin and prostaglandins. J Clin Invest 1971; 50: 1218-29

78. Carpenter CCJ, Greenough WB. Response of the canine duodenum to intraluminal challenge with cholera enterotoxin. *J Clin Invest* 1968; 47: 2600-7
79. De SN. Enterotoxicity of bacteria-free culture filtrate of *Vibrio cholerae*. *Nature* 1959; 183:1533-4
80. Yamamoto T, Yokota T. Electron microscopic study of *Vibrio cholerae* O1 adherence to the mucus coat and villus surface in the human small intestine. *Infect Immun* 1988; 56 (10): 2753-9
81. Felsenfeld O, Nasuniya N, Watanabe Y, Pena A, Dale BN. Agglutinating lethal toxin and El Tor haemolysin neutralizing potency of sera in cholera. *Bull WHO* 1964; 30: 833-44
82. Sack GH, Pierce NF, Hennessey KN. Gastric acidity in cholerae and non cholera diarrhoea. *Bull WHO* 1972; 47: 31-6
83. Levine MM, Black RE, Clements ML, Cisneros L, Nalin DR, Young CR. Duration of infection-derived immunity to cholerae. *J Infect Dis* 1981; 143 (6): 818-20
- 84- Woodward WE. Cholera reinfection in man. *J Infect Dis* 1971; 123 (1): 61-5
85. Pierce NF, Kaniecki EA, Nothrup RS. Protection against experimental cholera by antitoxin. *J Infect Dis* 1972; 126 (6): 606-15
86. Hirschhorn N, Lindenbaum J, Greenough WB, Alam SM. Hypoglycemia in children with acute diarrhoea. *Lancet* 1966: 128-30
87. Benenson AS, Islam MR, Greenough WB. Rapid identification of *Vibrio cholerae* by darkfield microscopy. *Bull WHO* 1964; 30: 827-31

88. Glass RI, Huq MI, Lee JN, Threlfall EJ, Khan MR, Rowe B. Plasmid-borne multiple drug resistance in *Vibrio cholerae* serogroup O1, biotype Eltor: Evidence for a point-source outbreak in Bangladesh. *J Infect Dis* 1983; 147 (2): 204-9
89. Altay G, Willke A, Arman B, Tulunay FC. Ofloxacin in cholera *Gastrointest Infect* 1990; 1: 65-6
90. Hirschhorn N, Kinzie JL, Sachar BD, Northrup RS, Taylor JA, Ahmad Z. Decrease in net stool output in cholera during intestinal perfusion with glucose-containing solutions. *N Eng J Med* 1968; 4: 176-80
91. Mosley WH, Woodward WE, Aziz KMA, Rahman ASM, Chowdhury AKMA, Ahmad A. The 1968-1969 cholera-vaccine field trial in susal East Pakistan. Effectiveness of monovalent Ogawa and Inaba vaccines and a purified Inaba antigen, with comparative results of serological and animal protection tests. *J Infect Dis* 1970; 121 (Suppl): 51-8
92. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, Chaksaborty J, Ahmed A, Stanton BF, Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: Results of one year of follow-up. *J Infect Dis* 1988; 158 (1): 60-8
93. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, Chaksaborty J, Neogy PK, Stanton B. Cross protection by B subunit-whole cell cholera vaccine against diarrhea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli*: Results of a large-scale field trial. *J Infect Dis* 1988; 158 (2): 372-7
94. Levine MM, Kaper JB, Herrington D. Safety, immunogenicity and efficacy of recombinant live oral cholera vaccines, CVD 103-HgR. *Lancet* 1988: 467-70

95. Glass RI, Huq I, Alim ARMA, Yunus M. Emergence of multiply antibiotic-resistant *Vibrio cholerae* in Bangladesh. *J Infect Dis* 1980; 142 (6): 939-42
96. Kitamoto O, Hiraishi K, Takgami T. ECG findings in cholera El Tor patients. *Bull WHO* 1967; 37: 787-91
97. Carpenter CCJ. Cholera. In: Hoeprich PD, Jordan MC eds. *Infectious Diseases* 4th ed. Grand Rapids: JB Lippincott 1989: 724-9
98. Baron EJ, Finegold SM. *Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology*. 8th ed. St Louis: C V Mosby 1990:105-6
99. Lam S, Lee TM, Hoon WS. Letter to the editor: *Vibrio vulnificus* infections in Singapore. *J Diar Dis Res* 1987; 5 (1): 41
100. Chapman PA. Letter to the editor: *Vibrio alginolyticus* and diarrhoeal disease. *J Diar Dis Res* 1987; 5 (1): 40
101. Aggarwal P, Singh M, Kumari S. Letter to the editor: Isolation of *Vibrio alginolyticus* from two patients of acute gastroenteritis. *J Diar Dis Res* 1986; 4(1): 30
102. Barker WH, Mackowick PA, Fishbein M. *Vibrio parahaemolyticus* gastroenteritis outbreak in Covington, in 1972. *Am J Epidemiol* 1974; 100: 316-20
103. Jegathesan M, Paramasivan T. Letter to the editor: A strain of urease-producing *Vibrio parahaemolyticus* isolated in Malaysia. *J Diar Dis Res* 1985; 3 (3):162
104. Carpenter CCJ. Other Pathogenic *Vibrios*. In: Mandell GL, Douglas GR Jr, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1990: 1646-9

105. Voll MJ, Colwell RR, Maneval D. Characterisation of Non O1 *Vibrio cholerae* and *Vibrio mimicus* isolated from fresh water in Bangladesh. *J Diar Dis Res* 1986; 4 (4): 216-21
106. Blaser MJ, Reller LB, *Campylobacter* enteritis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1444-51
107. Blaser MJ, Wells JG, Feldman RA, Pollard RA, Allen JR. *Campylobacter* enteritis in the US. *Ann Intern Med* 1983; 96: 360-5
108. Frencioli P, Herzstein J, Grob JP, Valloton JJ, Mombelli G, Glauser MP. *Campylobacter fetus* sub-species *fetus* bacteremia. *Arch Intern Med* 1985; 145: 289-92
109. Meer JWM, Mouton RP-Dana MR, Schuurman RKB. *Campylobacter jejuni* bacteraemia as a cause of recurrent fever in a patient with hypogammaglobulinemias. *J Infect Dis* 1986; 12: 235-9
110. Radetsky M. Laboratory evaluation of acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 230-7
111. Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: A "new" disease. *Br Med J* 1977; 2 : 9-11
112. Barthel JS, Everett ED. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections: The "Gold standard" and the alternatives. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 1): 107-13
113. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis* 1990; 161: 626-33
114. Dooley CP, Cohen H. The clinical significance of *Campylobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1988; 108:70-9

115. Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis* and gastritis. *J Infect Dis* 1986; 153: 650-6
116. Suedhem A, Kaijser B, Sjörgen E. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* isolated from humans with diarrhea and from healthy chickens. *J Antimicrob Chemother* 1981; 7: 301-5
117. Blaser MJ, Berkowitz ID, Laforce FM, Cravens J, Reller LB, Wang WL. *Campylobacter* enteritis: Clinical and epidemiologic features. *Ann Intern Med* 1979; 91: 179-85
118. Morris GK, Patton CM, *Campylobacter*. In Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. *Manual of Clinical Microbiology* 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1985: 302-8
119. Blaser MJ. *Campylobacter* species. In: Mandall GL, Douglas GR Jr, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone. 1990: 1649-58
120. Vondomme P, Falser E, Pot B, Deley J. Identification of EF group 22 *Campylobacters* from gastroenteritis cases as *C. concisus*. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 1775-81
121. Cornick NA, Gorbach SL. *Campylobacter*. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2: 643-9
122. Harris NV, Kimball TJ, Bennett P, Johnson V, Wakely D, Nolan CM. *Campylobacter jejuni* enteritis associated with raw goat's milk. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 179-86
123. Moskowitz LB, Chester B. Growth of nonz *Campylobacter*, oxidase-positive bacteria on selective *Campylobacter* agar. *J Clin Microbiol* 1982; 21: 33-8

124. Walmsley SL, Karmali MA. Direct isolation of atypical thermophilic *Campylobacter* species from human faces on selective agar medium. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 668-70
125. Kajiser B. *Campylobacter jejuni/coli*. *Apnis* 1988; 96: 238-8
126. Barot MS, Bokken heuser VD. Systematic investigation of enrichment media for wildtype *Campylobacter jejuni* strains. *J Clin Microbiol* 1984; 20 (1): 77-80
127. Bar W, Fricke G. Rapid and improved gas-liquid chromatography technique for detection of hippurate hydrolysis by *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1776-8
128. Herbert GA, Edmonds P, Brenner DJ. DNA relatedness among strains of *Campylobacter coli* with divergent serogroup and hippurate reactions. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 138-40
129. Luechtefeld NW, Wang VL. Hippurate hydrolysis by and triphenyltetrazolium tolerance of *Campylobacter fetus*. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 137-40
130. Blaser MJ. Epidemiology and pathophysiology of *Campylobacter pylori* infection. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 1): 99-105
131. Mobley HT, Cortesia MJ, Rosenthal LE, Jones BD. Characterization of urease from *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 831-6
132. ElHarriif Z, Megraud F, Marchand AM. Susceptibility of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to macrolides and related compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 685-97

133. Tenover FC, Patton CM, Naturally occurring auxotrophs of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Clin Microbiol* 1987; 1659-61
134. Simor AE, Wilcox L, Enteritis associated with *Campylobacter laridis*. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 10-2
135. Edmonds P, Patton CM, Griffin PM, Barrett TJ, Schmid GP, Baker CN, Lambert MA, Brenner DJ. *Campylobacter hyointestinalis* associated with human gastrointestinal disease in the United States. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 685-91
136. Totten PA-Fennell LC, Tenover FC, Wesenberg JM, Perine PL, Holmes KK. *Campylobacter cinaedi* (sp.now.) and *Campylobacter fennelliae* (sp.nov.): Two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men. *J Infect Dis* 1985; 151: 131-40
137. Nachamkin I, Hart AM, Western blot analysis of the human antibody response to *C.jejuni* cellular antigens during gastrointestinal infection. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 33-8
138. Harris NV, Wells NS, Nolan CM. The role of poultry and meats in the etiology of *Campylobacter jejuni/coli* enteritis. *Am J Public Health* 1986; 76: 407-11
139. Cohen ML. The epidemiology of diarrheal disease in the United States. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2:557-69
140. Drake AD, Gilchrist MJR, Washington JA, Huiseniga KA, Scoy RAV, Diarrhea due to *Campylobacter fetus* subspecies *jejuni*. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 414-23
141. Anders BJ, Lauer BA, Paisley JW. *Campylobacter* enteritis in neonates. *Am J Dis Child* 1981; 135: 900-2

142. Simon AE, Karmali, MA, Jadavji T, Loscos M. Abortion and perinatal sepsis associated with *Campylobacter* infection. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 397-402
143. Pepersack F, Prigogyne T, Butzler P, Yourassowsky E. *Campylobacter jejuni* posttransfusional septicemia. *Lancet* 1979; 1: 911
144. Köksal F, Akan E. Bölgemizde görülen gastroenteritlerdeki *Campylobacter jejuni*'nin rolü. Çukurova Univ. Tıp Fak Derg 1984; 3-4: 218-22
145. Taylor DE, Echeverria P, Pitarangsi C, Seriwatana J, Bodhidatta L, Blaser MJ. Influence of strain characteristics and immunity on the epidemiology of *Campylobacter* infections in Thailand. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 863-8
146. Walker RL, Caldwell MB, Lee EC, Guerry P, Trust TJ. Pathophysiology of *Campylobacter* enteritis. *Microbiol Rev* 1986; 50 (1): 81-94
147. Taylor DE, Johnson WM, Lior H. Cytotoxic and enterotoxic activities of *Campylobacter jejuni* are not specified by tetracycline resistance plasmids pMAK175 and puA466. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 150-1
148. Ringertz S, Rockhill RC. Susceptibility of *Campylobacter fetus* subsp. *Jejuni*, isolated from patients in Jakarta, Indonesia to ten antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8: 833-6
149. Lastovica AJ, Penner JL. Serotypes of *Campylobacter fetus* in bacteremic, hospitalized children. *J Infect Dis* 1983; 147: 592-6
150. Goossens H, Kremp L, Boury R, Vlaes L, Borre CVD, Butzler JE. Nosocomial outbreak of *Campylobacter jejuni* meningitis in new born infants. *Lancet* 1986; 146-9

151. Kosunen TU, Kaurenanen O, Martia C, Pitkanen T, Ponka A, Hortling I, Aittsinemi S, Mutru O, Penttila O, Koskimies S. Reactive arthritis after *Campylobacter jejuni* enteritis in patients with HLA-B27, *Lancet* 1980; 1312-3
152. Kaplan RL, Goodman LJ, Barrett JE, Tresholma GM, London W. Comparison of rectal swabs and stool cultures in detecting *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* *J Clin Microbiol* 1982; 15: 959-60
153. Can FTH, Mackenzie MR, Enrichment medium and control systems for isolation for *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* from stools. *J Clin Microbiol* 1982; 15 (1): 12-5
154. Paisley WW, Mirrett S, Lauer BA, Roe M, Reller LB. Dark-field microscopy of human faces for presumptive diagnosis of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* enteritis. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 61-3
155. Sazie ESM, Titus AE, Rapid diagnosis of *Campylobacter* enteritis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 62-3
156. Buck GE, Fojtasek C, Calvert K, Kelly MT. Evaluation of the CampyPak II gas generating system for isolation of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 41- 2
157. King LNG, Stiles ME, Taylor DE, Comparison of basal media for culturing *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 226-30
158. Herbert GA, Hollis DG, Weaver RE, Lambert MA, Blaser MJ, Wayne MC. 30 years of *Campylobacters*: Biochemical characteristics and a biotyping proposal for *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 1065-73

159. Steele TW, Sangster N, Lanser JA, DNA relatedness and biochemical features of *Campylobacter* spp. isolated in Central and South Australia. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 71-4
160. Friegelman RM, Petrak R, Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL. Comparative in vitro activities of twelve antimicrobial agents against *Campylobacter* species *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 429-30
161. Coloe PJ, Slattery JF, Vaughan J, Cavanagh P. The cellular fatty acid composition of *Campylobacter* species isolated from cases of enteritis in man and animals. *J Hyg (Camb)* 1986; 96: 225-9
162. Wong KH, Skelton SK, Patton CM, Feeley JC, Morris G. Typing of heat-stable and heatlabile antigens of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* by coagglutination. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 702-7
163. Grajewski BA, Kusek JV, Gelfand HM. Development of a bacteriophage typing system for *Campylobacter jejuni* and *C.coli*. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 13-8
164. Lariviere LA, Goudreau CL, Turgeon FF. Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter jejuni* to twenty-five antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18: 681-5
165. Michel J, Rogol M, Dickman D. Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter jejuni* to sixteen antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 796-7
166. Buck GE, Kelly MT. Susceptibility testing of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* using broth microdilution panels. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 274-7

167. Sharker S, Norrell TC. Susceptibility of *Campylobacter jejuni* to twentythree antimicrobial agents. *Pathology* 1983; 15: 61-3
168. Karamali MA, Grandis SD, Fleming PC. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter jejuni* with special reference to resistance patterns of Canadian isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 593-7
169. Linda ES, Sack B, Chea-Woo E, Kay BA, Piscoya ZA, Barua RL, Yi A. Early treatment with Erythromycin of *Campylobacter jejuni*-associated dysentery in children. *J Pediatr* 1986; 109: 355-9
170. Altwegg M, Burnens A, Iten JZ, Penner JL. Problems in identification of *Campylobacter jejuni* associated with acquisition of resistance to Nalidixic acid. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1807-8
171. Andreas JJ. In vitro susceptibility of *Campylobacter coli* isolated in Denmark to fourteen antimicrobial agents. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (B)* 1987; 95: 189-92
172. Ahonkal VI, Cherobin CE, Sierra MF, Bookenhauser VD, Schulman MA, Rosenthal AC. In susceptibility of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* to N-formimidylthienamycin, Rosaramicin, Cefoperazon and other antimicrob Agents Chemother 1981; 20: 850-1
173. Vanhoou R, Goossens H, Stas G, Butzler JP. Susceptibility pattern of *Campylobacter jejuni* from human and animal origins to different antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 990-2
174. Burrridge R, Warren C, Phillips I. Macrolide, lincosamide, and streptogramin resistance in *Campylobacter jejuni/coli*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17: 315-21

175. Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W. *Campylobacter pyloridis* and gastritis and gastritis: Association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986; 153: 658-63
176. McNulty CAM, Dent JC. Rapid identification of *Campylobacter pylori* (*C. pyloridis*) by preformed enzymes. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1683-6
177. Personnat J, Welch K, Champton C, Strauss R, Weng T, Kelsey P, Ferraro MJ. Simple microbiologic detection of *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1988; 26 (5): 948-9
178. McNulty CAM. Bismuth subsalicylate in the treatment of gastritis due to *Campylobacter pylori*. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 1): 94-8
179. Eberhardt R, Kasper G. Effect of oral bismuth subsalicylate on *Campylobacter pylori* and on relapse rate of peptic ulcer. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 115-9
180. Hornick RB, Nontyphoidal Salmonellosis. In: Hoeprich PD, Jordan MC. eds. *Infectious Diseases*. 4th ed. Grand Rapids: JB Lippincott 1989: 710-6
181. Butzler JP, Cvjetanovic B, Grados D, Rowe B, Sharma B, Winblad S. Enteric infections due to *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella* and *Shigella*. *Bull WHO* 1980; 18 (4): 519-47
182. Baine WB, Gangarosa EJ, Bennet JV. Institutional salmonellosis. *J Infect Dis* 1973; 128: 357-61
183. Cruickshank JG, Humphrey TJ. The carrier food handler and nontyphoidal salmonellosis. *Epidemic infect* 1987; 98: 223-30

184. Hook EW. Salmonellosis: Certain factors influencing the interaction of Salmonella and the human host. Bull NY Acad Med 1961; 37: 499-503
185. Rubin RH. Human salmonellosis: Epidemiology, pathogenesis and clinical syndromes. Infect Dis Pract 1982; 6: 1-8
186. Buchwald DS, Blaser MJ. A review of human salmonellosis: Duration of excretion following infection with nontyphi Salmonella. Rev Infect Dis 1984; 6: 345-56
187. Stanley PJ, Flegg P, Mandal BK, Geddes AM. Open study of ciprofloxacin in enteric fever. J Antimicrob Chemother 1989; 23: 789-91
188. Riley LW, Cohen ML, Seals JE. Importance of host factors in human salmonellosis. J Infect Dis 1984; 149: 878-83
189. Hornick RB. Typhoid Fever. In: Hoeprich PD, Jordan MC, eds. Infectious Diseases. 4th ed. Grand Rapids: JB Lippincott 1989: 717-24
190. Earamampoorthy S, Koff RS. Health hazards of bivalve mollusk ingestion. Ann Intern Med 1975; 83: 107-11
191. Rice PA, Baine WB, Gangarosa EJ. Salmonella typhi infections in the United States, 1967-1972. Increasing importance of international travelers. Am J Epidemiol 1977; 106: 160-6
192. Hornick RB, Greisman SE, Woodward TE. Typhoid fever: Pathogenesis and immunologic control. N Eng J Med 1970; 283: 686-739.

193. Pearson RB, Guerrant RL. Enteric fever and other causes of abdominal symptoms with fever. In: Mandell GL, Douglas GR Jr, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed New York: Churchill Livingstone 1990: 880-92
194. Rowe B, Threlfall EJ, Ward LR. Does chloramphenicol remain the drug of choice for typhoid? Epidemiol Infect 1987; 98: 379-89
195. Wang F, Gu X, Zhong M, Tai T. Treatment of typhoid fever with ofloxacin. J Antimicrob Chemother 1989; 23: 785-8
196. Moos A, Rubidge CJ. Once daily ceftriaxone vs. ch chloramphenicol for treatment of typhoid fever in children. Pediatr Infect Dis J 1989; 8(10): 689-96
197. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. N Eng J Med 1984; 310: 82-5
198. Levine MM, Ferreccio C, Black RE. Chilean Typhoid Committee Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation. Lancet 1987; 1: 1049-52
199. Hornick RB. Shigellosis. In: Hoeprich PD, Jordan MC eds. Infectious Diseases. 4th ed. Grand rapids: JB Lippincott 1989: 704-9
200. Halpern Z, Dan M, Giladi M, Schwartz I, Selo O, Levo Y. Shigellosis in adults: Epidemiologic, clinical and laboratory features. Medicine 1989; 65 (4): 210-7

201. Akalin HE, Fırat M, Ünal S, Serin A, Baykal M. Clinical efficacy of single-dose or one-day treatment with ofloxacin in shigellosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 5): 160-3
202. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Eng J Med* 1983; 308: 681-6
203. Gorbach SL, Kean BH, Evand DG. Traveler's diarrhea and toxigenic *E.coli*. *N Eng J Med* 1975; 292:933-6
204. Steffen R, Vanderlinde F, Gyr K. Epidemiology of diarrhea in travelers. *JAMA* 1983; 249: 1176-80
205. Edelman R, Levine MM. Summary of a workshop on enteropathogenic *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1983; 147: 1108-18
206. Mathewson JJ, Johnson PC, DuPont HL. A newly recognized cause of travelers' diarrhea: Enteroadherent *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985; 151: 471-5
207. Karmali MA, Petric M, Steele BT. Sporadic cases of haemolytic-uremic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983; 1: 619-20
208. Sereny B. Experimental shigella keratoconjunctivitis: a preliminary report. *Acta Microbiol Acad Sci Hung* 1955; 2: 293-6
209. Cover TL, Aber RC. Medical progress. *Yersinia enterocolitica*. *N Eng J Med* 1989; 321 (1): 16-24
210. Boyce JM, Evans DJ, Evans DG. Production of heat-stable methanol soluble enterotoxin by *Yersinia enterocolitica*. *Infect Immun* 1979; 25: 532-7

211. Winblad S. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Scand J Infect Dis* 1975; 7: 191-5
212. Salem JH, Lassen J. Reiter's disease following *Yersinia enterocolitica* infection. *Scand J Infect Dis* 1971; 3: 83-5
213. Rose FB, Camp CJ, Antes EJ. Family outbreak of fatal *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Am J Med* 1987; 82: 636-7
214. Appelbaum JS, Wilding G, Morse LJ. *Yersinia enterocolitica* endocarditis. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2150-1
215. Van Noyen R, Peeters P, Van Dessel F. Mycotic aneurysm of the aorta due to *Yersinia enterocolitica*. *Contrib Microbiol Immunol* 1987; 9: 122-6
216. Kachoris M, Ruoff KL. Routine culture of stool specimens for *Yersinia enterocolitica* is not a cost-effective procedure. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 582-3
217. Marks MI, Pai CH, LaFleur L. *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis: a prospective study of clinical, bacteriologic and epidemiologic features. *J Pediatr* 1980; 96: 26-31
218. Butler T. *Yersinia* species. In: Mandell GL, Douglas GR Jr, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1990: 1748-56
219. Vartian CV, Septimus EJ. Soft tissue infections caused by *Edwardsiella tarda* and *Aeromonas hydrophila*. *J Infect Dis* 1990; 161: 816-8

220. Agger WA, McCermick JD, Gurwith MJ. Clinical and microbiological features of *Aeromonas hydrophila*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 1985; 21: 909-13
221. Brenden RA, Miller MA, Janda JM. Clinical disease spectrum and pathogenic factors associated with *Plesiomonas shigelloides* infections in humans. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 303-16
222. Fekety R. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Douglas GR Jr, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1990; 863-9
223. Barlett JG. Treatment of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Rev Infect Dis* 1984; 6 (Suppl 1): 235-41
224. Lysterly DM, Krwan HC, Wilkins TD. *Clostridium difficile*: Its disease and toxins. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1: 1-18
225. Breckinridge JC, Bergdoll MS. Outbreak of food-borne gastroenteritis due to a coagulase-negative enterotoxin producing staphylococcus. *N Eng J Med* 1971; 284: 541-4
226. Turnbull PCB, Kramer JM, Jorgensen K. Properties and production characteristics of vomiting, diarrheal and necrotizing toxins of *Bacillus cereus*. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 219-23
227. Morris JG, Wilson R, Davis BR. Non-O group 1 *Vibrio cholerae* gastroenteritis in the United States: Clinical, epidemiologic and laboratory characteristics of sporadic cases. *Ann Intern Med* 1981; 656-60

228. Wieneke AA. Enterotoxin production by strains of *Staphylococcus aureus* isolated from foods and human beings. *J Hyg* 1974; 73: 255-8
229. Holmes JR, Plunkett T, Pate P. Emetic food poisoning caused by *Bacillus cereus*. *Arch Intern Med* 1981; 141: 766-9
230. Tacket CD, Narain JP, Sattin R. A multistate outbreak of infections caused by *Yersinia enterocolitica* transmitted by pasteurized milk. *JAMA* 1984; 251: 483-8
231. Sack RB, Sack DA, Mehlman IF. Enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from food. *J Infect Dis* 1977; 135: 313-6
232. Arnon SS. Infant botulism. *Ann Rev Med* 1980; 31: 541-5
233. Craft JC. Amebiasis. In: Hoeprich PD, Jordan MC, eds. *Infectious Diseases* 4th ed. Grand Rapids: JB Lippincott 1989; 729-35
234. Davidson RA. Common intestinal parasites in the United States. *Hosp Med* 1989; 45-64
235. Bassily S, Farid Z, El-Masry NA, Michael EM. Treatment of intestinal *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* with metronidazole, tinidazole and ornidazole: a comparative study. *J Trop Med Hyg* 1987; 90: 9-12
236. Balazs M, Szaltocky E. Electron microscopic examination of the mucoza of the small intestine in infection due to *Giardia lamblia*. *Pathol Res Pract* 1978; 163: 251-60

237. Solomons NW. Giardiasis: Nutritional implications. Rev Infect Dis 1982; 4: 859-69
238. Soave R, Weikel CS. Cryptosporidium and other protozoa including Isospora, Sarcocystis, Balantidium coli and Blastocystis. In: Mandell GL, Douglas GR Jr, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone 1990: 2122-30
239. Castro J, Vasquez-Iglesias JL, Arnal-Monreal F. Dysentery caused by Balantidium coli-report of two cases. Endoscopy 1983; 15: 272-4
240. Navin TR, Juranek DD. Cryptosporidiosis: Clinical epidemiologic and parasitologic review. Rev Infect Dis 1984; 6: 313-27
241. Garcia LS, Bruckner DA, Brewer TC. Techniques for the recovery and identification of Cryptosporidium oocysts from stool specimens. J Clin Microbiol 1983; 18: 185-90
242. Flewett TH, Woode GN. The rotaviruses. Arch Virol 1978; 57 (1): 1-23
243. Flores J, Green KY, Garcia D, Sears J, Perez-Schael I, Avendana LF. Dot hybridization assay for distinction of rotavirus serotypes. J Clin Microbiol 1989; 27 (1): 29-34
244. Theil KW, McCloskey CM. Molecular epidemiology and subgroup determination of bovine group A rotavirus associated with diarrhea in dairy and beef calves. J Clin Microbiol 1989; 27 (1): 126-31

245. Echeverria P, Blacklow NR, Cukor GG, Changchawalit S, Boorthai P. Rotavirus as a cause of severe gastroenteritis in adults. *J Clin Microbiol* 1983; 18 (3): 663-7
246. Kim KH, Suh IS, Kim JM, Kim CW, Cho JY. Etiology of childhood diarrhea in Korea. *J Clin Microbiol* 1989; 27 (6): 1192-6
247. Edelman R. Perspective on the development and deployment of rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 704-10
248. Dolan R, Treanor JJ, Madore HP. Novel agents of viral gastroenteritis in humans. *J Infect Dis* 1987; 155: 365-76
249. Hendrickson DA. Reagents and Stains. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. *Manual of Clinical Microbiology* 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1985; 1093-107
250. Phillips E, Nash P. Culture Media. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. *Manual of Clinical Microbiology* 1985; 1051-92
251. Baron EJ, Finegold SM, Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 8th. St Louis: CV Mosby 1990: 114-6
252. Baron EJ, Finegold SM, Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 8th ed. St Louis: CV Mosby 1990: A29-30
253. Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 8th ed. St Louis: CV Mosby 1990; A1-34

254. Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 8th ed. St Louis: CV Mosby 1990: 376-7
255. Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 8th ed. St Louis: CV Mosby 1990: 113
256. Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 8th ed. St Louis: CV Mosby 1990: 380-2
257. Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 8th ed. St Louis: CV Mosby 1990: 376-9
258. Kelly MT, Brenner DJ, Farmer JJ. Enterobacteriaceae. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1985: 263-77
259. Graevenitz AV. Aeromonas and Plesiomonas. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1985: 278-81
260. Allen SD. Clostridium. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1985: 434-44
261. Bryan FL. Procedures to use during outbreaks of food-borne disease. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr eds. Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1985: 36-51

262. Doyle RJ, Keller KF, Ezzell JW. Bacillus. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1985: 211-5
263. Smith JW, Bartlett MS. Diagnostic Parasitology: Introduction and Methods. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1985: 595-611
264. Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 8th ed. St Louis: CV Mosby 1990; A35
265. Baron EJ, Finegold SM. Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, 8th ed. St Louis: CV Mosby 1990: 128
266. Blacklow NR, Cukor G. Viral Gastroenteritis Agents. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1985: 805-12
267. Cooper HC, Silva-Hunter M. Yeast of Medical Importance. In: Lennette E, Balows A, Hausler WJ Jr, eds. Manual of Clinical Microbiology, 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology 1985: 526-41